

**RODNEY LUIZ FRARE E SILVA**

**DOENÇA DE PEQUENAS VIAS AÉREAS EM PACIENTES  
SUBMETIDOS A TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA**  
Experiência de 7 casos e revisão da literatura

Dissertação apresentada ao Colegiado do Curso  
de Pós-Graduação em Medicina Interna -  
Mestrado do Setor de Ciências da Saúde da  
Universidade Federal do Paraná, como requisito  
parcial à obtenção do grau de Mestre.

Orientador: Prof . Dr. Ricardo Pasquini

Curitiba  
1996

À minha esposa Maria do Rossio e  
meus filhos Alessandra, Adriano e  
Andreza, razão maior da realização  
deste trabalho.

## AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Ricardo Pasquini, Chefe do Serviço de Transplante de Medula Óssea, pela orientação segura e paciente deste trabalho e importância em nossa formação médica.

Aos Professores Leo Choma, Rubens Jansen de Sá e João Adriano de Barros da Disciplina de Pneumologia do Departamento de Clínica Médica da UFPR e em especial ao Prof. Roberto Pirajá Moritz de Araújo, ex-Coordenador do Mestrado de Medicina Interna, pelo incentivo e cooperação.

Ao Prof. Giovanni Lodo do Departamento de Patologia da UFPR e ao Dr. Robert Hackmann, Patologista Chefe do Fred Hutchinson Cancer Research Center - Seattle, pelos conhecimentos transmitidos e revisão histológica dos casos.

À equipe de médicos, enfermeiros, assistentes sociais, dentistas, fisioterapeutas, administradores e secretárias do Serviço de TMO, pelos ensinamentos e apoio na assistência aos pacientes e elaboração do trabalho.

Ao Dr. Stephen Crawford da Pulmonary Care - Fred Hutchinson Cancer Research Center - Seattle, pelo estímulo inicial na abordagem do tema estudado.

Ao Dr. Abraham Abohadana, Pneumologista e amigo, pelo auxílio na fase

inicial de elaboração do projeto.

À Srta. Heliz Regina Alves das Neves, Bacharel em Informática, pelo auxílio na elaboração dos gráficos, tabelas e montagem global do texto.

À Prof. Nely Leal Vardana pela revisão da nomenclatura gramatical.

Aos pacientes e familiares que souberam compreender as dificuldades na luta contra enfermidade de prognóstico tão sombrio.

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>X</b>
1.1 Considerações Gerais .....	1
1.2 Transplante de Medula Óssea - Características do Procedimento .....	2
1.3 Transplante de Medula Óssea - Indicações .....	4
1.4 Transplante de Medula Óssea - Complicações .....	5
1.4.1 Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro .....	5
1.4.1.1 Definição .....	5
1.4.1.2 Patogenia .....	7
1.4.1.3 DECH Aguda .....	8
1.4.1.4 DECH Crônica .....	9
1.4.1.5 Classificação e apresentação clínica .....	10
1.4.1.6 Estadiamento .....	12
1.4.1.7 Histologia .....	12
1.4.1.8 Tratamento .....	13
1.4.1.9 Prevenção .....	14
1.4.2 Complicações Pulmonares - Considerações Prévias .....	15
1.4.3 Complicações Pulmonares Infecciosas .....	17
1.4.3.1 Pneumonia por Citomegalovirus (CMV) .....	17
1.4.3.2 Outras Infecções Virais Pulmonares .....	20
1.4.3.3 Pneumonias Fúngicas .....	22
1.4.3.4 Pneumonias Bacterianas .....	24
1.4.3.5 Pneumonia por <i>Pneumocystis carinii</i> .....	26

1.4.4 Complicações Pulmonares não Infecciosas .....	27
1.4.4.1 Síndrome da Pneumonia Idiopática .....	27
1.4.4.2 Edema Pulmonar .....	29
1.4.4.3 Hemorragia Pulmonar .....	30
1.4.4.4 Doença veno-oclusiva pulmonar .....	31
1.4.4.5 Bronquiolite Obliterante.....	32
1.4.4.5.1 Histórico.....	32
1.4.4.5.2 Definição e Classificação.....	34
1.4.4.5.3 Prevalência .....	35
1.4.4.5.4 Patogenia.....	35
1.4.4.5.5 Patologia.....	37
1.4.4.5.6 Apresentação Clínica e Curso da Doença.....	38
<b>2 OBJETIVOS.....</b>	<b>41</b>
<b>3 CASUÍSTICA.....</b>	<b>42</b>
<b>4 RESULTADOS.....</b>	<b>60</b>
4.1 Clínicos.....	60
4.2 Funcional Pulmonar.....	67
4.3 Histológico .....	69
<b>5 DISCUSSÃO .....</b>	<b>71</b>
<b>6 CONCLUSÕES .....</b>	<b>79</b>
<b>7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>80</b>

## ÍNDICE DE TABELAS

TABELA 1 - ENFERMIDADES TRATADAS COM TMO E SOBREVIVIDAS .....	04
TABELA 2 - CRITÉRIOS PARA O ESTADIAMENTO DA DOENÇA DO ENXERTO CONTRA O HOSPEDEIRO .....	13
TABELA 3 - COMPLICAÇÕES PULMONARES EM RECEPTORES DE TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA .....	16
TABELA 4 - TEMPO APROXIMADO DE INÍCIO DAS MAIORES COMPLICAÇÕES APÓS TMO .....	16
TABELA 5 - FATORES DE RISCO PARA PNEUMONITE INTERSTICIAL IDENTIFICADOS PELA ANÁLISE DE REGRESSÃO LOGÍSTICA MÚLTIPLA .....	29
TABELA 6 - MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA BRONQUIOLITE OBSTRUTIVA PÓS-TRANSPLANTE .....	38
TABELA 7 - PRINCIPAIS ALTERAÇÕES DA FUNÇÃO PULMONAR ASSOCIADO À BRONQUIOLITE OBSTRUTIVA PÓS- TRANSPLANTE .....	40
TABELA 8 - REGIME DE CONDICIONAMENTO .....	43
TABELA 9 - CASO Nº 1 AVALIAÇÃO FUNCIONAL RESPIRATÓRIA .....	46
TABELA 10 - CASO Nº 2 AVALIAÇÃO FUNCIONAL RESPIRATÓRIA .....	48
TABELA 11 - CASO Nº 3 AVALIAÇÃO FUNCIONAL RESPIRATÓRIA .....	50
TABELA 12 - CASO Nº 4 AVALIAÇÃO FUNCIONAL RESPIRATÓRIA .....	52
TABELA 13 - CASO Nº 5 AVALIAÇÃO FUNCIONAL RESPIRATÓRIA .....	54
TABELA 14 - CASO Nº 6 AVALIAÇÃO FUNCIONAL RESPIRATÓRIA .....	57
TABELA 15 - CASO Nº 7 AVALIAÇÃO FUNCIONAL RESPIRATÓRIA .....	59
TABELA 16 - Nº ABSOLUTO DE PACIENTES TRANSPLANTADOS - RELAÇÃO ENTRE DOENÇA BÁSICA, SOBREVIVIDA E COMPLICAÇÕES .....	60
TABELA 17 - SUMÁRIO CLÍNICO - 7 PACIENTES .....	61

## ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1 - TEMPO DECORRIDO ENTRE O DIAGNÓSTICO (D.BAS) E TMO.....	62
FIGURA 2 - TEMPO DECORRIDO ENTRE O TMO E A DECH .....	63
FIGURA 3 - TEMPO DECORRIDO ENTRE O TMO E A D.P.V.A.....	64
FIGURA 4 - TEMPO DECORRIDO ENTRE A DECH E A D.P.V.A. ....	65
FIGURA 5 - TEMPO DECORRIDO ENTRE O TMO E O ÓBITO .....	66
FIGURA 6 - TEMPO DECORRIDO ENTRE SINTOMAS RESPIRATÓRIOS E O ÓBITO.....	66
FIGURA 7 - EVOLUÇÃO FUNCIONAL (CVF) - 7 CASOS.....	67
FIGURA 8 - EVOLUÇÃO FUNCIONAL (VEF <sub>1</sub> ) - 7 CASOS.....	68
FIGURA 9 - EVOLUÇÃO FUNCIONAL (FEF <sub>25-75%</sub> ) - 7 CASOS.....	69
FIGURA 10- EVOLUÇÃO FUNCIONAL (PFE) - 7 CASOS .....	69



## RESUMO

A partir da década de 70, o Transplante de Medula Óssea constituiu-se em opção de excelência para o tratamento de inúmeras enfermidades malignas e não malignas. Em decorrência do procedimento, inúmeras complicações podem aparecer. Entre estas, as pulmonares são comuns e interferem no sucesso do TMO.

No período de outubro de 1979 a dezembro de 1992, 435 pacientes foram submetidos a transplante de medula óssea no Hospital de Clínicas da UFPR. Duzentos e noventa e quatro (67%) tiveram sobrevida maior do que 100 dias e 127 (29%) desenvolveram doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) na forma crônica.

Sete pacientes do total (1,6%) apresentaram características clínicas e funcionais de doença das pequenas vias aéreas (DPVA) cuja descrição e confrontação com a bibliografia existente representam o objeto deste trabalho.

Em 100% dos casos descritos ocorreu concomitantemente DECH crônica, confirmando a associação entre as duas entidades.

Todos os pacientes apresentaram alterações funcionais respiratórias do tipo obstrutivo, diagnosticados como de grau severo. A significativa diferença entre os valores dos volumes pulmonares obtidos nas fases pré e pós-transplante, associada a características da evolução clínica forneceram o embasamento para o diagnóstico da DPVA.

O intervalo entre a data do TMO e o desenvolvimento da DPVA mostrou-se maior quando comparado a outras séries reportadas na literatura.

Todos os pacientes foram a óbito, por insuficiência respiratória, variando a sobrevida de 9 a 26 meses. A terapêutica com broncodilatadores esteróides não mostrou benefício significativo.

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 Considerações Gerais

O advento do transplante de medula óssea (T.M.O.) passou a ser uma nova esperança para pacientes com inúmeras enfermidades malignas e não malignas (KROWKA, ROSENOW, HOAGLAND, 1985).

Embora os primeiros ensaios tentando utilizar a medula óssea como meio terapêutico remontem ao século passado SANTOS (1983), só em 1972 é que THOMAS, BUCKNER, STORB (1972) reportaram a eficácia do procedimento em quatro pacientes com anemia aplástica severa.

Assim, a partir da década de 70 é que o T.M.O. passou a ser reconhecido como tratamento para um número crescente de doenças, especialmente a anemia aplástica e as leucemias agudas e crônicas. Segundo o Registro Internacional de Transplante de Medula Óssea (IBMTR na sigla inglesa), até 1987, cerca de 4.000 pacientes haviam recebido transplante de medula alogênico (BORTIN, 1988).

Já em 1990 mais de 5500 pacientes receberam transplante de medula alogênico, proveniente de familiares e mais de 5000 transplantes autólogos foram realizados (CLARK et al, 1993).

A crescente demonstração da eficácia desse procedimento, através de estudos clínicos resultou na sua ampla aceitação para tratamento de escolha para várias enfermidades (SULLIVAN, 1989). O exemplo mais patente é o do TMO em pacientes portadores de anemia aplástica severa (AAS) que recebendo a medula de doador H.L.A. (Human Leukocyte Antigen) idêntico, sem transfusões prévias, chegam a um resultado de sucesso de 80% (CLARK, 1990).

O desenvolvimento desse tipo de tratamento tem arrastado consigo o estudo e aprimoramento de várias áreas de medicina, tais como as investigações sobre sistema H.L.A., o uso de antibióticos de amplo espectro e drogas antivírus, alimentação parenteral e hiper alimentação, transfusão de leucócitos e plaquetas, e outros.

Implantado na Universidade Federal do Paraná em 1979, o Centro de Transplante de Medula Óssea realizou aproximadamente 650 transplantes até o momento, representando este serviço, uma das áreas de excelência da Universidade, não só pela assistência prestada ao cidadão comum portador de enfermidades graves, mas também por constituir-se em fonte para inúmeros estudos em ensino e pesquisa.

## **1.2 Transplante de Medula Óssea - Características do Procedimento**

O objetivo maior do TMO é o de repovoar a medula óssea, seja porque as células tronco hematopoiéticas encontram-se deficientes como ocorre na Anemia Aplástica Severa, ou seja porque terapeuticamente essas células foram eliminadas com o intuito de banir células malignas. O fato é que o principal escopo do procedimento é o de implantar no receptor uma nova célula mãe regeneradora, que seja antigenicamente compatível.

Os primeiros TMO realizados com sucesso, foram efetuados em gêmeos idênticos, entre os quais havia perfeita identidade, tipo esse chamado de transplante singênico. A evolução e o conhecimento da histocompatibilidade humana permitiram a extensão do procedimento a pacientes cujos doadores tivessem HLA idênticos e preferentemente membro da família. Tal tipo de

transplante é chamado de alogênico, e constitui hoje o grande percentual dos transplantes realizados.

Em alguns casos de leucemia e linfoma realiza-se outro tipo de TMO, o chamado transplante autólogo, no qual usa-se a própria medula óssea do paciente, a qual é retirada durante uma fase de remissão da doença básica. (CLARK, 1990).

Os pacientes selecionados para receber TMO, são colocados em ambientes isolados, livres de contaminação, e eventualmente, em quartos com fluxo de ar laminar. São submetidos a um regime pré-transplante consistindo na administração de quimioterapia em doses maciças, com drogas isoladas ou combinadas, podendo associar-se irradiação corporal total. As drogas mais usadas nesta fase são a ciclofosfamida e o bussulfan. A intenção do pré tratamento não é só a de eliminar as células malignas, mas também a de suprimir a capacidade do receptor em rejeitar o enxerto alogênico. A medula óssea do doador é aspirada, preferentemente nas cristas ilíacas anterior e posterior. Cada 3-5 ml aspirados são colocados numa solução heparinizada, chegando a um total de volume de material em torno de 300 a 600 ml. Após passar por uma série de filtros estará pronta para a infusão intravenosa dentro de dois dias. A contagem global de leucócitos do receptor cai a zero, assim permanecendo por período variável, em geral não maior do que 14 dias. Após esse período, o número absoluto de leucócitos começa a subir lentamente, constituindo sinal de que a pega está ocorrendo, através da proliferação das células progenitoras do doador (BROCHSTEIN, 1988).

### 1.3 Transplante de Medula Óssea - Indicações

O TMO constitui-se em método terapêutico para duas grandes categorias de doenças: na primeira, estão as enfermidades com disfunção hematopoiética ou linforreticular e as deficiências enzimáticas congênitas, compreendendo as aplasias de medula, anemia aplástica, talassemias e síndromes de imunodeficiência congênitas. Na segunda categoria, encontram-se as doenças malignas. O TMO funciona nesse grupo como terapia de restauração da medula após o uso de altas doses de rádio e quimioterapia para erradicar células malignas. O transplante é usado para tratar leucemias agudas e crônicas, síndromes mielodisplásicas, mieloma múltiplo, linfomas malignos e alguns tumores sólidos, como carcinoma de mama e neuroblastoma. Na Tabela nº 1 podemos verificar as indicações mais freqüentes de TMO e suas respectivas sobrevidas cujos resultados habitualmente se referem a TMO alogênico de doador HLA idêntico. A indicação do TMO nessas doenças varia de acordo com o seu estágio, a idade do paciente e o grau de compatibilidade.

**TABELA 1 -ENFERMIDADES TRATADAS COM TMO E SOBREVIDAS**

	Doença	Sobrevida
- Não malignas	Anemia Aplástica	65-85%
	Talassemia	75%
	IDCS	60%
- Malignas	LAL	15-30%
	LAM	15-60%
	LMC Fase Crônica	50%
	LMC Fase Blástica	20%
	Linfoma Maligno	20-25%

CRAWFORD & MEYERS 1990

IDCS = Imunodeficiência combinada severa

LAL = Leucemia aguda linfocítica

LAM = Leucemia aguda mielóide

LMC = Leucemia Mielóide Crônica

Embora a compatibilidade se constitua em fator de grande valor, infelizmente um grande número de pacientes não possui doadores HLA idênticos. Entretanto, doadores não aparentados que apresentam combinação parcial de HLA, têm sido usados com sucesso no tratamento, através do transplante de medula óssea para uma variedade de enfermidades letais como imunodeficiência combinada severa, anemia aplástica, leucemia aguda e mais recentemente, leucemia mielóide crônica. (McGLAVE et. al. 1993).

#### **1.4 Transplante de Medula Óssea - Complicações**

A realização de um TMO, embora cercado de inúmeros cuidados, infelizmente, não evita em inúmeras vezes a ocorrência de complicações. As mais comuns são a rejeição, as infecções, as hemorragias e a doença do enxerto contra o hospedeiro aguda e crônica. Dentre as menos frequentes, destacam-se as agressões a múltiplos órgãos causadas pelos regimes de condicionamento e imunoprofilaxia, além da doença veno oclusiva hepática. A frequência das complicações após TMO é muito variável e depende da doença básica, idade do paciente, regime de condicionamento, doença do enxerto contra o hospedeiro, terapia imunossupressiva e outros fatores.

##### **1.4.1 Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro**

###### **1.4.1.1 Definição**

Durante o TMO, a infusão de medula óssea alogênica desenvolve no organismo do receptor um sistema imunológico novo com origem em células do

doador. Essas novas células linfóides irão reconhecer os tecidos do receptor e, na eventualidade de identificarem-se antígenos não existentes no doador, irão reagir contra eles, determinando lesões tissulares, características da chamada doença do enxerto contra hospedeiro (DECH) (PASQUINI, 1991). Ela pode apresentar-se na forma aguda ou crônica, as quais embora relacionadas parecem possuir identidade própria.

A doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) pela sua alta incidência e morbidade, representa um fator que interfere significativamente na sobrevida do paciente transplantado. A DECH constitui-se na maior causa de morbidade e mortalidade após TMO alogênico, chegando a atingir aproximadamente 40% dos pacientes (VOGELSANG, HESS, SANTOS, 1988).

\* BARNES & LOUTIT (1955) citados por WAGNER, VOGELSANG, BESCHORNER, (1989) foram os primeiros a descrever a entidade clínica, então chamada de "doença secundária". BILLINGHAM (1966-67) estabeleceu os três requisitos imunológicos essenciais ao desenvolvimento da doença, e no mesmo ano \*\* VON BEKKUN & VRIES também citados por WAGNER et al. (1989) descreveram detalhadamente os aspectos clínicos e patológicos, mostrando que os órgãos alvo eram a pele, o fígado e o intestino. Na fase inicial dos transplantes de medula óssea sua incidência foi observada em 30 a 70% dos casos (DENMAN, 1985). Com o advento da ciclosporina A e a crescente experiência dos vários serviços, tais taxas se alteraram, caindo na forma aguda da doença para a metade dos casos,

---

\* BARNES & LOUTIT - apud WAGNER, J.E.  
*Pathogenesis and Pathology of graft-vs-Host disease*  
***The American Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 11:196-212, 1989**

\*\* VON BEKKUN & VRIES - apud WAGNER, J.E.  
*Pathogenesis and Pathology of graft-vs-Host disease*  
***The American Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 11:196-212, 1989**



enquanto a forma crônica, experimentou uma redução para 20-40%, especialmente naqueles pacientes que atingem mais de cem dias de sobrevida (SULLIVAN, 1984).

#### **1.4.1.2 Patogenia**

A reação imunológica das células neoformadas no receptor frente a antígenos não existentes no doador é a base patogênica para o entendimento da DECH (PASQUINI, 1991).

Tais bases conceituais têm respaldo em diversos modelos experimentais e observações clínicas. No homem, porém, este é um assunto de inúmeras controvérsias. Embora haja concordância de que o linfócito T do doador seja o agressor primário no estabelecimento da reação entre enxerto e hospedeiro, a patogênese da DECH está longe de ser claramente elucidada (APPLETON & SVILAND, 1993). Há mais de 20 anos, no entanto, se supõe que a doença seja a manifestação clínica dessa reação. Discute-se atualmente a origem do dano tissular, o qual seria causado diretamente pelas células efetoras do processo ou alternativamente mediado por citocinas liberadas por essas células. Citocinas são moléculas reguladoras produzidas em resposta a um estímulo antigênico. São responsáveis pela comunicação entre as células imunocompetentes promotoras da ativação da célula T. As primeiras propostas de ação das citocinas referem-se a um ataque das células do doador a linfócitos do hospedeiro, o que levaria a uma liberação de citocinas, as quais em segunda mão, agrediriam a pele e o trato gastrointestinal. Trabalhos posteriores confirmaram que a pele, o intestino e o fígado são particularmente vulneráveis aos efeitos das citocinas explicando a predileção destes órgãos como alvos na DECH.

O fator de necrose tumoral alfa (FNT $\alpha$ ), uma citocina de efeito estimulador múltiplo sobre células T, tem sido implicado na patogênese da DECH. DICKINSON, 1991 revelou que o FNT $\alpha$  causa danos histológicos "in vitro" semelhantes aos vistos na DECH.

Outra citocina, a interleucina 2 (IL2) permanece em estudo, porém, seu envolvimento no processo parece evidente.

Por outro lado, existem também evidências de que o dano celular característico da DECH, possa ser causado diretamente pelas células. Estudos em microscopia eletrônica mostrando íntimo contato entre a célula efetora e a célula epitelial alvo, sugerem fortemente esta possibilidade na DECH. Neste caso, células T citotóxicas movimentar-se-iam de uma célula alvo para outra, destruindo múltiplas células epiteliais. Muitos estudos mostraram também que as células T do tipo CD $8$  predominantes no tecido lesado na DECH são citotóxicas, sugerindo ser esta população a de células efectoras na DECH (APPLETON & SVILAND, 1993).

Em resumo, o processo imunopatofisiológico da DECH desenvolve-se em duas fases consecutivas. Na primeira, chamada de fase aferente, os tecidos do receptor ativam linfócios T do doador. Na segunda, chamada eferente, essas células ativadas secretam citocinas, recrutam novas células, induzem o aparecimento de antígenos de histocompatibilidade e orientam o ataque das células efectoras do doador contra alvos do receptor.

#### **1.4.1.3 DECH Aguda**

Na DECH aguda, a fase aferente que possui modelos experimentais bem estudados, três níveis devem ser considerados: a) apresentação do antígeno que

se mostra como complexo peptídeo-HLA; b) ativação de células T individuais e c) proliferação e diferenciação de células T ativadas.

O braço eferente da DECH aguda não é bem elucidado. Dados experimentais recentes enfatizam o envolvimento de mediadores solúveis, em particular, o fator de necrose tumoral alfa, uma citocina inflamatória que tem sido demonstrada em ratos como o mediador central em DECH (FERRARA & DEEG, 1991).

#### **1.4.1.4 DECH Crônica**

A DECH crônica comporta-se como uma doença autoimune, especialmente semelhante à doença do tecido conjuntivo. Diferentemente das células T de animais com DECH aguda (específicas para aloantígenos do hospedeiro), as células T de animais com DECH crônica são específicas para um determinante comum de complexo de histocompatibilidade principal, classe II. Essas células T produzem citocinas incomuns, como a interleucina 4 e interferon-gama, que podem na ausência de interleucina 2, estimular a produção de colágeno e fibroblastos (FERRARA & DEEG, 1991). Reforçam essa hipótese, os estudos clínicos que demonstram a presença de anticorpos antinucleares e anti-músculo liso, os quais atingem uma frequência de 11 a 62% nos pacientes com DECH crônica (SULIVAN, 1994).

#### **1.4.1.5 Classificação e apresentação clínica**

A doença pode manifestar-se na forma aguda ou na forma crônica isoladamente. Em algumas situações, ambas podem ocorrer, cada qual a seu tempo determinando alto grau de morbidade e mortalidade.

A forma aguda da DECH apresenta características próprias e bem definidas . Ocorre geralmente dos 30 aos 70 dias pós-transplante, progredindo rapidamente por seus vários estádios, atingindo mormente a tríade de órgãos alvo que são o fígado, o trato gastrointestinal e a pele, podendo expressar-se em um, ou todos concomitantemente. As manifestações clínicas habitualmente se iniciam com perda da coloração da sola do pé e palmas, freqüentemente associada à eritema malar e de orelhas. A lesão inicialmente macular torna-se confluyente atingindo o tronco e as extremidades, mudando para descamativa e finalmente formando bolhas e severa epidermólise. Concomitantemente pode ocorrer a agressão hepática, com um quadro de hepatite símile, progredindo para uma colestase severa, muitas vezes com altos índices de bilirrubinemia. O trato gastrointestinal, terceiro maior alvo da DECH, inicia com diarreia secretora evoluindo para hemorrágica com grave denudação da mucosa gastrointestinal (TUTSCHKA, 1987).

Na DECH aguda, duas fases seqüenciais se desenvolvem, sendo que a 1ª reflete a reação dos linfócitos do doador aos aloantígenos do receptor, enquanto a 2ª fase é representada pela injúria do tecido alvo (WAGNER et al., 1989).

A forma crônica da DECH habitualmente ocorre após o centésimo dia pós T.M.O., e já foi descrita em situações tão tardias quanto o dia mais 500. Caracteriza-se, além do início tardio, por um curso prolongado, menor mortalidade, tendo identidade própria de uma síndrome clínica.

Apesar dos órgãos alvos principais serem os mesmos na forma aguda e crônica da DECH, e desta última ser mais comum nos pacientes com prévia manifestação da forma aguda, elas não parecem ser a mesma doença, nem seu estágio evolutivo (TUTSCHKA, 1987).

As características clínicas e patológicas são amplamente diferentes. A patogênese da DECH crônica é complexa. Numerosas anormalidades imunes estão associadas. Desde o reconhecimento dos antígenos para a ação do linfócito T sobre as células receptoras, até a mediação por citocinas e a regulação tímica (SULLIVAN, 1990).

A DECH crônica costuma imitar clinicamente enfermidades imunológicas como a esclerose sistêmica progressiva, a artrite reumatóide, o lupus eritematoso sistêmico, a síndrome de Sjögren e outros.

Suas manifestações principais ocorrem em:

Pele: As lesões dérmicas vão desde despigmentações de início insidioso, até um envolvimento amplo com eritrodermia. Na evolução pode apresentar líquen plano e progredir para poiquiloderma.

Fígado: A agressão hepática manifesta-se precocemente com icterícia e aumento progressivo das bilirrubinas. O padrão apresentado é predominantemente colestático. Apesar dos achados de necrose e fibrose revelados na biópsia hepática, a morte em insuficiência hepática é rara.

Oral: O envolvimento oral é visto em mais de 80% dos pacientes com DECH crônica. (SULLIVAN, 1990). Atrofia, eritema e lesões liquenoides da mucosa labial e bucal são as manifestações mais freqüentes. Dor e ressecamento oral após o 100º dia pós transplante sugerem fortemente DECH crônica.

Gastrointestinal: Esofagite constrictiva, ileíte e algumas vezes polisserosite, determinando disfagia, dor, diarreia e perda de peso, são os achados mais comuns na DECH crônica no trato esofago-gastrointestinal.

Oftálmica: Os sintomas são fotofobia, queimação e dor, decorrentes de lesões em córnea que podem chegar à erosão, resultado de uma queratoconjuntivite seca. A redução da produção lacrimal é comum, muitas vezes associada à salivar bastante semelhante à da S. de Sjögren (TUTSCHKA, 1987)

Pulmonar: O achado de doença obstrutiva de vias aéreas resistente ao uso de broncodilatadores tem sido descrito com frequência nos pacientes que desenvolvem DECH crônica. O diagnóstico é de bronquiolite obliterante cujo risco aumenta em pacientes que receberam previamente metotrexate para a profilaxia da DECH.

#### **1.4.1.6 Estadiamento**

A Tabela 2 representa critérios para estadiamento de acordo com o envolvimento do órgão atingido e fases clínicas da doença. (VOGELSANG, 1990). O seu conhecimento e aplicação norteiam o uso dos vários regimes de imunossupressão, isto é, quanto mais avançado o estágio da doença, maior será a terapia imunossupressiva.

#### **1.4.1.7 Histologia**

Do ponto de vista clínico, as formas aguda e crônica da enfermidade são muito bem individualizadas. No plano histológico, porém, os achados são similares entre as duas apresentações, havendo na forma crônica maior infiltração linfocítica e fibrose (SLOANE, 1990).

Habitualmente o exame da pele na DECH revela degeneração vacuolar focal ou difusa nas células da epiderme basal, com corpos eosinofílicos e infiltrado inflamatório na derme superficial.

A lesão retal mostra necrose celular nas criptas glandulares e infiltrado inflamatório do estroma. Tais achados são semelhantes aos vistos no estômago.

O exame histológico do fígado, mostra atipia de células ductais e algumas vezes necrose das células epiteliais produzindo vacuolização citoplasmática. Ocorre também, infiltrado inflamatório peribiliar esparsos, necrose focal do parênquima hepático e colestase.

**TABELA 2 - CRITÉRIOS PARA O ESTADIAMENTO DA DOENÇA DO ENXERTO CONTRA O HOSPEDEIRO**

GRAUS	PELE Extensão da erupção	FÍGADO Bilirrubina mg%	INTESTINO ml/diarréia/dia
1	menor que 25%	2 - 3,5	500 - 1000
2	25-50%	3,5 - 8	1000 - 1500
3	eritrodermia	8 - 15	1500 - 2500
4	bolhas e descamação	maior que 15	mais que 2500

**ESTADIO CLÍNICO**

I - Somente DECH cutâneo, grau 2 ou maior com confirmação histológica.

II - Pele grau 1-3. Fígado e/ou intestino grau 1. Pele comprovada histologicamente.

Ilo - DECH somente de fígado ou intestino com histologia de pele negativa.

IIs - DECH grau 4 de pele comprovado histologicamente.

III - Pele grau 4 (histologicamente comprovado), fígado e/ou intestino grau 2-4. Somente um órgão grau 3.

IV - Pele grau 3 e 4 (histologicamente comprovado), fígado e intestino 2-4. Dois ou mais órgãos acima do grau 2.

VOGELSANG, G. B; WAGNER, J.E. 1990.

#### 1.4.1.8 Tratamento

Até a metade da década de 80, muitos programas terapêuticos foram usados na tentativa de diminuir a agressividade da DECH crônica, e aumentar a sobrevivência dos pacientes transplantados. Entre eles incluem-se o uso isolado ou combinado

de drogas como a prednisona, globulina antitimocítica, ciclofosfamida, procarbazina e azatioprina.

O estudo publicado por SULLIVAN (1988) usando ciclosporina A oral e prednisona em pacientes com DECH de alto risco, revelou aumento da sobrevida e diminuição das infecções, constituindo-se no programa terapêutico atualmente usado. Destaque-se que, com estes medicamentos a incidência de escleroderma diminuiu de 43% para 6%.

O grupo de Baltimore descreveu o uso de talidomida em pacientes de alto risco. Vinte e um pacientes tratados tiveram uma sobrevida maior que 3 anos, de 48%. A infecção nesse grupo foi menos freqüente.

#### **1.4.1.9 Prevenção**

A prevenção da evolução do processo imunológico pode ser obtida pela depleção de células T do doador que foram inoculadas. Entre as drogas mais usadas para atingir tal objetivo estão os agentes citotóxicos, onde se destaca o metotrexate. É usado nos dias 1, 3, 6 e 11 pós-transplante.

Outro medicamento usado é a prednisona que parece ter maior efeito quando em combinação com o metotrexate.

O advento da ciclosporina A trouxe grande avanço na prevenção da DECH. Seu modo de ação não está completamente elucidado, mas são claras as evidências do seu benefício na prevenção da DECH. Além destas, o uso de globulina antilinfocítica que poderia remover células T da medula inoculada, é também usada principalmente em combinação com as anteriores. Encontra-se em estudos em modelos animais o uso de radiações ultravioleta B, que promoveriam a



inativação de linfócitos T, assim prevenindo a DECH. (HUDSON, LAWLER, PAMPHILON, 1994).

#### **1.4.2 Complicações Pulmonares - Considerações Prévias**

As complicações pulmonares são comuns e interferem no sucesso do TMO. Elas podem ser infecciosas e não infecciosas, precoces e tardias. São particularmente importantes pela sua prevalência e suas consequências habitualmente severas (KROWKA et al., 1985).

Na Tabela 3 podemos verificar a listagem e incidência das complicações pulmonares em TMO em suas fases, precoce e tardia.

A Tabela 4 nos fornece a relação cronológica das complicações pós T.M.O., sendo o pulmão o órgão alvo da grande maioria delas.

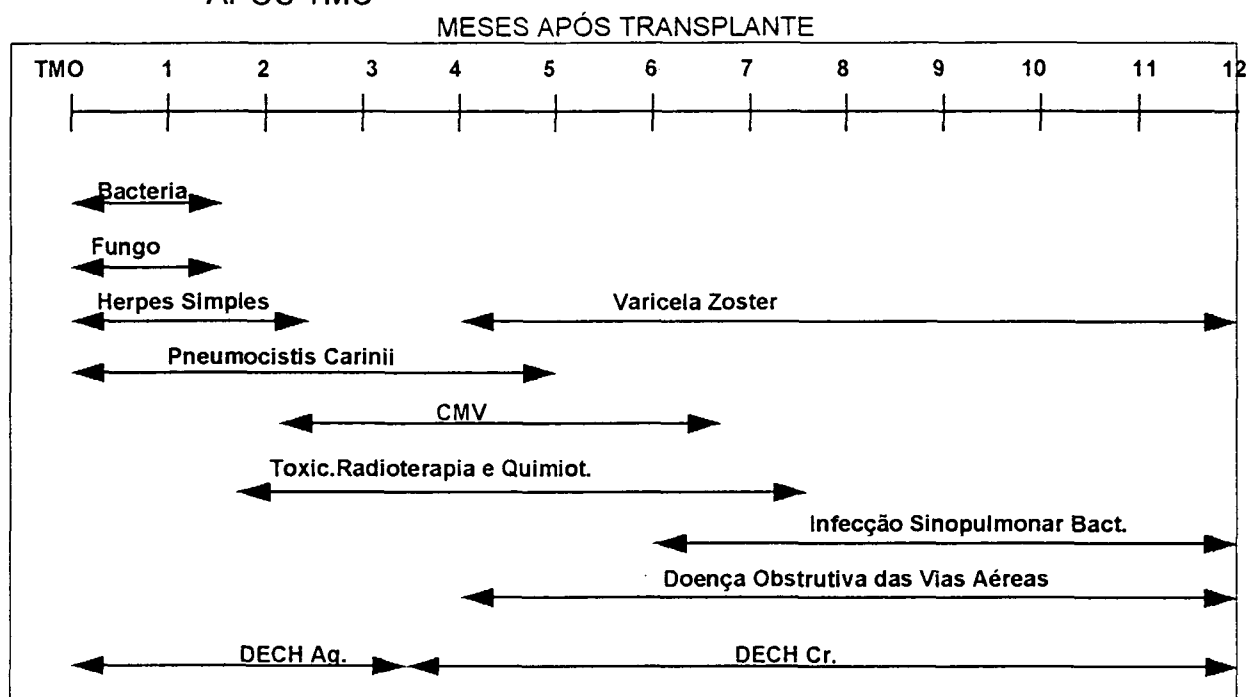
As enfermidades são agrupadas de acordo com a sua incidência em relação ao tempo após o transplante. Assim, bactérias e fungos apresentam-se como agentes etiológicos mais comuns nas primeiras semanas do TMO. Virose como as causadas pelo citomegalovírus (CMV) são mais frequentemente encontradas após o segundo mês, enquanto a varicela zoster aparece após o quarto mês. As fases mais tardias caracterizam-se por complicações, como as infecções sinopulmonares e a doença obstrutiva das vias aéreas, habitualmente relacionada com a DECH crônica.

TABELA 3 - COMPLICAÇÕES PULMONARES EM RECEPTORES DE TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA

COMPLICAÇÕES PRECOSES (<100 DIAS)	INCIDÊNCIA (%)
.EDEMA PULMONAR	0-50
.PNEUMONIA INFECCIOSA	30-40
- BACTERIANA	2-30
- FÚNGICA	10-20
- VIRAL	20-30
- PROTOZOÁRIOS	< 5
.PNEUMONIA IDIOPÁTICA	10-20
.MUCOSITE ORAL	50-70
.DOENÇA PULMONAR VENO-OCCLUSIVA	RARA
COMPLICAÇÕES TARDIAS (>100 DIAS)	
.BRONCOPNEUMONIA	20-30
.PNEUMONIA IDIOPÁTICA	10-20
.PNEUMONIA VIRAL	0-10
.BRONQUIOLITE OBLITERANTE	10-20
.ANORMALIDADES VASCULARES PULMONARES	50

CRAWFORD, S. 1990.

TABELA 4- TEMPO APROXIMADO DE INÍCIO DAS MAIORES COMPLICAÇÕES APÓS TMO



(KROWKA, ROSENOW, HOAGLAND, 1985).

### 1.4.3 Complicações Pulmonares Infecciosas

As infecções pulmonares causadas pelos diversos agentes constituem-se na complicação isolada mais comum no T.M.O. (KROWKA et al., 1985). Estão relacionadas ao estado imunológico do receptor, de forma que a maioria das pneumonias bacterianas são diagnosticadas no período neutropênico, antes da pega. Além desse defeito maior, podemos nos deparar com problemas como a destruição de barreiras anatômicas (mucosa respiratória superior) e comprometimento da defesa do tipo reflexo da tosse. Contribui também como elemento importante a ocorrência de DECH, que aumenta o risco de infecção oportunista, através de mecanismos não completamente definidos (CRAWFORD & MEYERS, 1991).

Entre as causas de pneumonia em que a relação com DECH é mais chamativa estão a pneumonia por citomegalovírus (CMV), e infecções fúngicas, especialmente causadas pelo gênero *Aspergillus*. Defeitos no número e função dos macrófagos seriam responsáveis por essa ocorrência. Por este mesmo fator, verifica-se na DECH crônica uma incidência maior de infecção por germes encapsulados (*Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*) como causadores de pneumonias infecciosas (SULLIVAN, 1984).

#### 1.4.3.1 Pneumonia por Citomegalovirus (CMV)

É a pneumonia mais temida após o T.M.O., tendo em vista a sua mortalidade chegar a 90%. Pode ocorrer desde a primeira até a vigésima semana, com maior pico em torno da oitava semana após o transplante, estando sua incidência

relacionada ao estado sorológico do paciente antes do T.M.O. (KROWKA et al. 1985)

A infecção é habitualmente resultado de uma reativação endógena do vírus, que ocorre em torno de 75% dos pacientes soropositivos. Entre estes a incidência de pneumonia chega a 25% (CRAWFORD & MEYERS, 1991).

Nos soronegativos, com doadores também soronegativos o risco de infecção está na dependência do uso de sangue e seus derivados, havendo relatos de uma prevalência de infecção primária de 30 a 40% (MILLER et al., 1986).

No trabalho de MEYERS, FLOURNOY, THOMAS (1986), foram avaliados 545 pacientes quanto a fatores de risco associado à infecção por CMV após TMO. Tais fatores tiveram maior significado em pacientes soro negativos que receberam medula de doadores soro positivos, bem como transfusão de granulócitos de doadores positivos. A proporção de risco foi de 2,3 e 2,5 respectivamente. Outro fator que aumentou significativamente o risco foi a presença concomitante de DECH aguda (CORDONIER et al., 1986). Outros autores citam ainda o tipo de transplante (allogênico ou autólogo), o uso de irradiação corporal total, a idade do paciente e o grau da DECH (HIEMENZ & GREENE, 1993).

Clinicamente manifesta-se por tosse seca, dispnéia e febre, muito semelhante a outras pneumonias causadas por outros agentes. O RX geralmente revela infiltrados bilaterais que numa fase mais tardia pode evoluir para consolidações difusas. Dos 19 casos relatados até junho de 1993 no Serviço de T.M.O. do Hospital de Clínicas da UFPR, 100% apresentaram hipoxemia, 68% dispnéia, 63% febre, 58% estertores crepitantes e 37% tosse, tendo o quadro clínico iniciado em média no dia +64 pós-transplante (+29/+166) (FRARE e SILVA, 1993).

O diagnóstico pode ser feito através de cultura de tecido pulmonar ou por identificação histológica de inclusões virais em macrófagos ou pneumócitos (KROWKA et al., 1985).

Tem maior eficácia porém, o lavado broncoalveolar (LBA) e cultura do centrifugado. Tal cultura é realizada em conchas contendo fibroblastos de pele humana, mantidos em meio apropriado. A incubação é de 16 horas e o resultado por imunofluorescência pode ser obtido em 24 horas. A sensibilidade do método é de 96% e sua especificidade é de 100% (CRAWFORD et al., 1988; DREW, 1988). Mais recentemente a maioria dos centros de T.M.O., tem usado a nova técnica de detecção da antigenemia em leucócitos e a da PCR (polimerase chain reaction) que apresentam alta sensibilidade e especificidade. A antigenemia CMV pode ser detectável de uma a quatro semanas antes do início da doença pelo CMV, o que permite iniciar a terapêutica em estágio precoce (GONDO et al., 1994).

No que diz respeito à terapêutica, o uso de ganciclovir, de importante ação antivírus, auxiliado por altas doses de imunoglobulina específica parece alterar significativamente a resposta dos pacientes com pneumonia pelo CMV (ELFENBEIN, et al., 1987; EMANUEL et al., 1988; FORMAN et al., 1988).

O uso de medicamentos antivirais como profilaxia contra o CMV, faz parte da rotina dos pacientes após TMO. O regime mais comumente usado é o de altas doses de aciclovir, o qual tem mostrado redução da infecção com melhora da sobrevida dos pacientes, comprovada em dois grandes ensaios controlados. Outros centros usam ganciclovir e, ou altas doses de imunoglobulinas hiperimune cujo poder profilático vem se consolidando cada vez mais (LJUNGMAN et. al., 1993; ZAIA, 1993).

### 1.4.3.2 Outras Infecções Virais Pulmonares

O vírus sincicial respiratório (VSR) é responsável por uma enorme quantidade de casos de traqueobronquite e bronquiolite em crianças no mundo inteiro, comportando-se de maneira geral de uma forma muito benigna. São mais comuns no inverno e podem ocorrer em surtos. No paciente imunocomprometido representa doença grave do trato respiratório inferior, com alta mortalidade.

Clinicamente, manifesta-se na fase inicial de forma muito semelhante ao paciente não comprometido imunologicamente, isto é, com infecção das vias aéreas superiores precedendo a agressão das vias aéreas inferiores, e do parênquima pulmonar como um todo. Nesta fase caracteriza-se por tosse, dispnéia, hipoxemia e aumento da diferença alvéolo-arterial de oxigênio.

Para o diagnóstico, é de grande importância a realização precoce do RX dos seios da face. Seis, dos oito pacientes descritos por HERTZ et al. (1989), tinham alterações radiológicas sinusais. Reveste-se de grande auxílio diagnóstico a realização do lavado bronco alveolar que fornece material para a detecção antigênica pelo método de ELISA em 18 horas, e para a cultura viral com resultados fornecidos em 2 a 12 dias (HERTZ et al., 1989; FOUILLARD et al., 1992; MILBURN et al., 1987). Método de menor sensibilidade e especificidade, mas de fácil coleta, é a cultura de secreção nasal que também permite a identificação do agente viral.

A ribavirina, um nucleosídeo sintético de propriedades antivirais usado precocemente por via oral, parenteral e aerosol, em grande número de casos, consegue diminuir a progressão da doença, permitindo a recuperação do paciente (SMITH et al., 1991).

As infecções por adenovirus ocorrem em 5% dos pacientes dentro dos 3 primeiros meses após o T.M.O. e resultam, na maioria das vezes, da reativação de vírus latentes.

Cerca de 20% deste grupo de infectados desenvolvem pneumonia pelo adenovirus. Dos 51 pacientes nos quais SHIELDS (1985) isolou o vírus, entre 105 transplantados, dez tiveram enfermidade viral, sendo 7 deles identificados no pulmão.

O vírus da *Influenza* A responsável por surtos epidêmicos costuma causar infecção de vias aéreas superiores e não raramente pneumonia, cuja mortalidade pode chegar a 17% (WHYMBEY et al., 1994).

As pneumonias causadas por vírus do tipo *Herpes simplex* (VHS) e *Varicela zoster* (VVZ) já chegaram a representar 7% das pneumonias infecciosas. Porém, após o uso de drogas antivirais como o aciclovir para profilaxia, aquela incidência caiu bastante, especialmente no que se refere ao *Herpes simplex*.

As lesões pulmonares pelo *Herpes simplex* quando ocorrem, o fazem precocemente, dentro das primeiras 4 semanas, ao passo que as causadas por VVZ são mais tardias (CRAWFORD & MEYERS, 1991; KROWKA et al., 1985).

RAMSEY et al. (1982) relatou 16 casos de pneumonia por *Herpes simplex*, cujo início do quadro ocorreu numa mediana de 28 dias após o TMO. Doze pacientes tinham na ocasião uma contagem de neutrófilos abaixo de  $500/\text{mm}^3$ . Dispnéia, tosse seca e hipoxemia foram encontradas junto as alterações radiológicas. Foi alta a incidência de lesões cutâneas precedendo o início da pneumonia.

### 1.4.3.3 Pneumonias Fúngicas

As pneumonias causadas por fungos, pela sua incidência e morbidade, têm-se constituído numa das maiores complicações clínicas nos pacientes submetidos a T.M.O., chegando a ser responsável por 30% das mortes (CRAWFORD & MEYERS, 1991).

Habitualmente, a localização pulmonar é fruto de uma disseminação sistêmica do fungo, chegando a 50% dos pacientes com candidíase invasiva, apresentarem comprometimento pulmonar. O uso profilático de drogas antifúngicas tem conseguido reduzir esta incidência. Antes disso, porém, existem referências como as da série relatada por WINSTON (1979), na qual 37% dos pacientes transplantados tiveram doença fúngica invasiva.

O uso em larga escala dos antibióticos, e a aplicação de programas terapêuticos que aumentam a duração do período granulocitopênico, são fatores que determinam a ocorrência da maioria dos casos nos primeiros 30 dias após o transplante (ETTINGER & TRULOCK, 1991). Quando o período de tempo em que o paciente permanece com menos de 500 neutrófilos/ $\mu$ l, passa de 20 para 60 dias, a incidência de infecção fúngica invasiva aumenta de 21% para 57%, numa constatação por autópsia.

Os agentes causais mais freqüentemente encontrados são do gênero *Candida* (*albicans* e *tropicalis*) e *Aspergillus*. São também citados fungos como o *Mucor*, *Fusarium*, *Rhizopus* e *Petriellidium*, e menos freqüentemente, *Cryptococcus*, *Histoplasma* e *Coccidioides*.

As infecções fúngicas que ocorrem mais tardiamente são relatadas em associação à DECH ou em transplante do tipo autólogo.



Outro fator importante, que contribui para aumentar a ocorrência de pneumonia fúngica, independente da fase do transplante, é o uso de altas doses de corticosteróides, feito pela maioria dos pacientes. Estes, alteram a capacidade dos macrófagos alveolares de eliminar os esporos inalados ou inibir a sua germinação (ETTINGER & TRULOCK, 1991).

Clinicamente, as pneumonias fúngicas manifestam-se com quadros febris em pacientes que não respondem à antibioticoterapia. Entretanto, o achado mais significativo é o de uma lesão focal no parênquima pulmonar, vista ao raio X de tórax. Quando analisada pela tomografia computadorizada do tórax, tal lesão pode apresentar o chamado sinal do halo, onde vê-se consolidação central, com área de menor densidade em volta, constituindo-se em forte indício de pneumonia fúngica, especialmente causada por *Aspergillus*.

A hemocultura, a cultura de escarro e principalmente a cultura do lavado broncoalveolar constituem-se nos meios de identificação dos fungos. Quando esses métodos não demonstram a presença do agente etiológico, existe indicação para aspiração com agulha fina, que permite chegar-se a caracterização do fungo em 78% das vezes. O percentual de complicações é de 15% em média, em pacientes com plaquetas em torno de 30.000 por mm<sup>3</sup> (CRAWFORD, HACKMAN, CLARK, 1989).

O sucesso terapêutico das infecções fúngicas invasivas, com localização pulmonar ou não, dependem primordialmente do diagnóstico precoce.

O tratamento agressivo com anfotericina B, com a adição de 5-fluorocitosina tem levado a ótimos resultados em muitos centros. Nos casos de elevação da creatinina, insuficiência renal ou falha da anfotericina convencional existe já a

disposição a anfotericina B lipossomal que tem se revelado competente na resolução das infecções fúngicas em pacientes imunodeprimidos (CHOPRA et al., 1991; MILLS et al., 1994). A promissora anfotericina B de dispersão coloidal, em fase experimental, é outra droga que tem-se mostrado eficaz no combate às infecções causadas pelos fungos mais comuns.

O mais importante determinante da sobrevida no entretanto, é a resolução da neutropenia, ou seja, a recuperação medular constitui-se em fator primordial no combate ao fungo evitando o desenvolvimento de complicações fatais.

No relato de SAUGIER-VEBER (1993), de 322 pacientes submetidos a TMO alogênico, 18 desenvolveram aspergilose pulmonar invasiva com a mortalidade de 82%.

#### **1.4.3.4 Pneumonias Bacterianas**

As pneumonias bacterianas são comumente encontradas durante o período neutropênico que antecede a pega de um T.M.O. A identificação bacteriana é difícil, tanto pelo uso precoce da antibioticoterapia, quanto pela própria caracterização da broncopneumonia (HACKMANN, 1984).

Quanto à incidência, relata-se que as pneumonias bacterianas representam cerca de 20% das pneumonias nos transplantados de medula óssea.

Predominam germes gram-negativos, podendo porém, ser causada por gram-positivos, especialmente por *Streptococcus pneumoniae* e *Staphylococcus aureus* (ETTINGER & TRULOCK, 1991).

Tais pneumonias podem também ocorrer em etapas mais tardias, principalmente se o paciente apresenta concomitantemente DECH crônica, a qual

necessita também, ser tratada. As drogas empregadas no tratamento da DECH podem, por sua vez, alterar a capacidade de opsonização e a defesa humoral do hospedeiro, tornando-o mais vulnerável.

Clinicamente, apresentam-se com quadro febril e alterações radiológicas de consolidação alveolar irregulares, espalhadas ou confluentes. A presença de broncograma aéreo costuma ser um dado de grande valia na identificação das pneumonias bacterianas, em especial se a progressão da condensação é rápida (PAGANI & KANGARLOO, 1980).

As pneumonias bacterianas que ocorrem nas fases iniciais (primeiros 45 dias) pós TMO, apresentam maior gravidade e conseqüentemente, maior mortalidade. O aparecimento de febre não relacionada à administração de hemoderivados ou outros medicamentos, nesta fase, motiva, após coleta das diversas culturas, o uso precoce de antibióticos.

As pneumonias causadas por bactérias do gênero *Legionella* são raras nos pacientes transplantados. Quando ocorrem, o fazem no período neutropênico, e apresentam-se com as mesmas características clínicas daqueles pacientes imunologicamente normais. Infiltrados focais e febres não responsivos a antibióticos de largo espectro, além de dor pleurítica na área afetada, com eventual derrame pleural onde pode-se identificar o microorganismo, são as características do quadro pulmonar.

Embora pouco freqüente, a *Legionella* deve ser lembrada como etiologia das pneumonias, tal como descreve KUGLER (1983) em 5 casos.

As pneumonias específicas, causadas por bactérias do gênero *Mycobacterium* são infreqüentes em pacientes submetidos a T.M.O., sendo mais

comumente relatados em receptores de órgãos sólidos (rim, coração, fígado) e imunodeprimidos como na AIDS. Estes pacientes, no Brasil habitualmente desenvolvem pneumonia por *Mycobacterium tuberculosis*, ao passo que nos E.U.A. é grande a incidência do complexo *Mycobacterium avium intracellulare*.

Na série descrita por NAVARI et al., (1983), em 682 pacientes leucêmicos submetidos a T.M.O., foram encontrados 7 casos de tuberculose. Os autores sugerem que profilaxia deva ser considerada em pacientes com história de tratamento específico incompleto, imunoterapia prévia com BCG, história de contágio familiar, conversão do teste PPD ou positividade do teste PPD, no passado.

O diagnóstico das pneumonias tuberculosas costuma ser muito difícil devido ao polimorfismo de sua apresentação clínica, a ocorrência de outras infecções simultâneas e pela dificuldade de se obter um exame positivo tanto pelo escarro quanto pelo lavado bronco alveolar. Muitas vezes tem-se que recorrer a uma biopsia tecidual para a certeza diagnóstica (KURZROCK et al., 1984).

#### **1.4.3.5 Pneumonia por *Pneumocystis carinii***

As pneumonias causadas por *Pneumocystis carinii* chegaram a representar 10% das pneumonias dos pacientes transplantados (CRAWFORD & MEYERS, 1991). Esta incidência caiu vertiginosamente após o uso profilático da associação trimetoprim-sulfametoxazol.

O aparecimento desta forma de pneumonia só tem ocorrido no caso de alergia à sulfa, não aderência ao tratamento preventivo e eventualmente, se a infecção anteceder à profilaxia (MEYERS, 1986).

A época de maior ocorrência coincide com a da pneumonia por CMV, isto é, na 8ª semana, havendo porém, relato de aparecer tão precocemente quanto a 2ª semana pós T.M.O.

O diagnóstico é feito habitualmente através do LBA e identificação do *P. carinii* em microscopia direta.

O período de maior risco desta infecção termina por volta do 120º dia após o transplante, daí manter-se a profilaxia até o dia mais 150.

#### **1.4.4 Complicações Pulmonares não Infecciosas**

##### **1.4.4.1 Síndrome da Pneumonia Idiopática**

O interstício pulmonar representa uma estrutura fibrocelular do parênquima circundada pelos capilares, pelo septo e junções alveolares, e pela bainha broncovascular. O comprometimento desta área pulmonar chama-se pneumonia intersticial. Este termo gera uma certa confusão pela dificuldade de quantificar o grau de inflamação no parênquima em relação ao espaço aéreo alveolar (CRAWFORD & MEYERS, 1991).

Contudo, o termo pneumonia (para alguns autores, pneumonite) intersticial permaneceu consagrado pelo uso, referindo-se consensualmente a uma síndrome de inflamação pulmonar difusa não relacionada a um agente causal microbiológico.

Especialistas reunidos em Bethesda, Maryland (EUA) em 1991, sugeriram em trabalho publicado por CLARK et. al. (1993), o termo síndrome da pneumonia idiopática (SPI) para descrever agressão pulmonar difusa após T.M.O. na qual não se identificasse etiologia infecciosa. Houve consenso em que não se deveria usar

termo histopatológico (pneumonite intersticial) em referência a um acometimento eminentemente clínico. Entre os argumentos, destacam-se a grande heterogeneidade, no quadro clínico, na gravidade de paciente para paciente, na correlação histopatológica ou na etiologia multipotencial.

Trinta a quarenta por cento das pneumonias que ocorrem em receptores alogênicos de T.M.O., não têm origem bacteriana. Destas, 30 a 45% são de etiologia não infecciosa (CRAWFORD & MEIER, 1991). Tais índices são significativamente mais baixos em receptores de transplantes singênicos e autólogos (WINGARD et. al., 1988; WEINER et. al., 1986). Estes dados modificam os fornecidos por APPLEBAUEN et. al. (1982) em relato que revelou uma igual incidência de pneumonia idiopática entre transplantados alogênicos e singênicos. De maneira geral a incidência da SPI em T.M.O. alogênico é de aproximadamente 12% (CLARK et. al., 1993; CRAWFORD, 1994).

Clinicamente, a síndrome de pneumonia idiopática é indistinguível das pneumonias infecciosas (bacterianas e virais), apresentado-se com dispnéia, tosse, febre e hipoxemia. O início da pneumonia varia de 11 a 143 dias após o T.M.O. (média 35) e 93% dos casos, revela infiltrado pulmonar difuso conforme relato de CRAWFORD e HACKMAN, 1993. Este infiltrado é de difícil diagnóstico diferencial, tanto com edema pulmonar quanto com pneumonia viral.

Embora não se tenha um agente causal específico para estas pneumonias, parece inequívoca a sua relação com a ação tóxica de medicamentos e radioterapia usados na fase pré-transplante, bem como especula-se uma possível reação pulmonar a um síndrome séptico, tal como ocorre na síndrome da angústia respiratória do adulto.

WINGARD et. al. (1988), relata que a incidência de pneumonia idiopática em pacientes que recebem bussulfan mais ciclofosfamida é equivalente àquela dos pacientes que receberam ciclofosfamida mais irradiação corporal total.

Fatores de risco como DECH severa, idade mais avançada, uso de metotrexate e altas doses de irradiação são considerados importantes fatores no desenvolvimento da pneumonia. No entanto, outros dados podem também contribuir, como os relatados em estudo multicêntrico, em que foram analisados 932 pacientes com leucemia, submetidos a T.M.O., os quais podem ser analisados na Tabela 5 (WEINER, 1986).

A mortalidade está em torno de 50 a 70%, podendo chegar a 90% se o paciente necessitar de respirador artificial (CRAWFORD & MEYERS, 1991).

O uso de corticosteróide tem mostrado discreto benefício como recurso terapêutico.

**TABELA 5 - FATORES DE RISCO PARA PNEUMONITE INTERSTICIAL IDENTIFICADOS PELA ANÁLISE DE REGRESSÃO LOGÍSTICA MÚLTIPLA**

<u>VARIÁVEL PROGNÓSTICA</u>	<u>BAIXO RISCO</u>	<u>ALTO RISCO</u>	<u>RISCO REL.</u>	<u>p</u>
DROGA PARA PREVENIR DECH	CICLOSPORINA	METOTREXATE	2.3	< .0002
IDADE DO PACIENTE	≤ 21 ANOS	> 21 ANOS	2.1	< .0001
SEVERIDADE DA DECH	NENHUM/MODERADO	SEVERO	1.9	< 0.003
INTERVALO ENTRE O DIAG. E O TMO	≤6 ANOS	> 6 ANOS	1.6	< 0.002
CONDIÇÕES PRÉ-TRANSPLANTE	100%	< 100%	2.1	< .0001
DOSE DE IRRAD. CORP. TOTAL	≤4.0 CGY/min	> 4.0 CGY/min	1.4	> 0.05

WEINER R. S. et. al. 1986

#### **1.4.4.2 Edema Pulmonar**

Outra complicação pulmonar não infecciosa bastante freqüente (em torno de 50%) após o TMO é o edema pulmonar. Sua maior incidência ocorre na 2ª semana pós-transplante, sendo proveniente de causas cardíacas e não cardíacas. Entre as

primeiras, o edema está associado à insuficiência ventricular esquerda devido à cardiotoxicidade do regime citorredutivo. As causas não cardiogênicas referem-se a uso excessivo de líquidos e à ocorrência de doença veno-oclusiva hepática (MC DONALD et. al., 1984). Assim, a pressão intravascular elevada resulta da retenção hídrica causada pelo volume excessivo muitas vezes fornecido, bem como pelo excesso de sódio advindo da antibioticoterapia.

A disfunção cardíaca pode ser causada pela citotoxicidade da adriamicina e ciclofosfamida, isoladas ou combinadas com radioterapia, usadas antes do transplante (BREUER et. al., 1993).

Clinicamente, manifesta-se por dispnéia e tosse, em paciente recém transplantado (cerca de 2 semanas), com ganho repentino de peso e que ao RX mostra alterações que sugerem comprometimento intersticial.

Antes de qualquer exame mais agressivo, habitualmente usa-se diuréticos e concomitante diminuição do aporte de líquidos. A melhora radiográfica costuma confirmar o diagnóstico.

#### **1.4.4.3 Hemorragia Pulmonar**

A também chamada hemorragia alveolar difusa, é outra complicação pulmonar pós TMO, cuja incidência permanece incerta. Sabe-se por outro lado que é alta a sua mortalidade chegando a 80% (ROBINS et. al., 1989; SLOANE et. al., 1983).

A causa desta síndrome hemorrágica parece ser multifatorial. Resulta de agressão pulmonar não específica que ocorre durante o condicionamento, a qual se agrava na vigência de trombocitopenia e infecção.



Nos 29 pacientes descritos por ROBINS et. al. (1989) em 141 transplantes autólogos, o quadro clínico caracterizou-se por dispnéia progressiva, hipoxemia, tosse e consolidações difusas vistas ao RX.

O diagnóstico tem sua confirmação através do lavado broncoalveolar com instilação e aspiração seqüencial de aliquotas de 20ml de solução salina, que se tornam progressivamente mais hemorrágicas a cada porção recuperada.

A síndrome parece estar associada com a idade do paciente, doenças malignas, febre, mucosite severa, insuficiência renal e trombocitopenia refratária (ROBINS et. al., 1989; CRAWFORD & MEYERS, 1991).

Radiologicamente pode apresentar-se como opacificação focal ou difusa. É importante o aparecimento rápido das condensações, na ausência de outras alterações clínicas, em paciente transplantado e com trombocitopenia. Tais apresentações são comuns, especialmente na presença de equimoses em tecidos como as escleras, embora a confirmação diagnóstica não seja fácil. A hemoptise é rara. A terapêutica habitualmente é dirigida para corrigir a trombocitopenia, os defeitos de coagulação se existirem, e a uremia.

#### **1.4.4.4 Doença veno-oclusiva pulmonar**

É considerada uma complicação pulmonar rara. Sua etiologia não é conhecida, havendo porém relatos de sua associação com medicamentos como o BCNU (bis cloroetil-1 nitrosouréia), VP-16 (etoposide) e ciclofosfamida.

Caracteriza-se clinicamente por dispnéia insidiosa no 3º ou 4º mês pós transplante, com hipoxemia severa. O exame de eleição para o diagnóstico é a

angiografia pulmonar que exclui a presença de trombo como causa da hipertensão pulmonar (CRAWFORD & MEYERS, 1991).

HACKMAN et. al. (1989) descreve a recuperação de 2 pacientes transplantados, com o uso de altas doses de corticosteróides, embora haja consenso de que a mortalidade da síndrome é bastante elevada.

#### **1.4.4.5 Bronquiolite Obliterante**

Nos últimos 10 anos muito se tem escrito sobre as obstruções bronquiolares, numa verdadeira redescoberta à enfermidade descrita por LANGE (1901), denominada bronquiolite obliterante. Este interesse renovado é resultado das recentes descrições de bronquiolite após transplante de medula óssea e transplante pulmão-coração.

Embora as alterações patológicas possam ser encontradas em muitas condições, a aparente associação da obstrução das vias aérea com doença do enxerto contra o hospedeiro em transplantados de medula e com rejeição em receptores de coração-pulmão, sugerem uma patogênese baseada em mecanismos imunes (CLARK et. al., 1989; HOLLAND et al., 1988; SCOTT, et al., 1991).

##### **1.4.4.5.1 Histórico**

Em 1901, Lange\*\*\* descreveu os dois primeiros casos de bronquiolite obliterante. O primeiro, em uma moça de 22 anos com um quadro gripal de uma semana de duração, a qual evoluiu para a morte em insuficiência respiratória em alguns dias. O segundo, num adulto jovem de 32 anos com história de distúrbio

---

\*\*\* LANGE, W. - apud HOLLAND et al. *Über Eine Eigen Thumilche Erkrankung der Kleinen Bronchien und Bronchiolen.* Deutsch Arch. Klin. Med. 70:342, 1991.

respiratório por 6 meses que culminou em insuficiência respiratória e morte. A autopsia de ambos os pacientes revelou pulmões com pequenos nódulos que histologicamente mostraram tecido cicatricial nas pequenas vias aéreas e focos de exsudato para dentro do alvéolo.

Nos anos subsequentes descreveram-se vários casos semelhantes relacionados à inalação de ácido nítrico, ácido sulfúrico e amônia. Em 1904, a bronquiolite obliterante foi descrita associada a infecções como sarampo, coqueluche e influenza.

Até então, três categorias de bronquiolite obliterante eram conhecidas: As relacionadas à inalação de gases irritantes, as pós-infecciosas e as de etiologia desconhecida. Em 1977 acrescentou-se uma 4ª categoria, esta associada à artrite reumatóide. Em especial quando os pacientes recebiam penicilamina como tratamento (EPLER et al., 1988; OSTROW et al., 1985).

Em 1982 a bronquiolite obliterante foi descrita como complicação pulmonar do transplante de medula óssea em um adulto com DECH (ROCA et. al., 1982).

Em 1984, foi vista como complicação do transplante coração-pulmão. Desde então, inúmeros trabalhos têm sido publicados confirmando os achados iniciais de agressão bronquíolos.

Mais recentemente, KAUFMAN & KOMOROWSKI (1990) descreveram a bronquiolite obliterante como possível complicação relacionada à pneumonia por irradiação. RONCORONI et. al. (1990) descreveu um caso sugerindo a associação de bronquiolite obliterante ao uso de anfotericina B.

#### 1.4.4.5.2 Definição e Classificação

BRONQUIOLITE OBLITERANTE (B.O.) é uma doença pulmonar obstrutiva que afeta as pequenas vias aéreas e está habitualmente associada com infecções virais, inalação de gases tóxicos, doença do tecido conectivo, administração de penicilamina, e transplante de órgãos. O termo “pequenas vias aéreas” dos pulmões refere-se aos bronquíolos terminais e bronquíolos respiratórios. Entretanto, os primeiros a usarem este termo, definiram pequenas vias aéreas como todas as vias aéreas menores que 3mm em seu diâmetro interno, e isto inclui algumas vias aéreas cartilaginosas. (WRIGHT et.al., 1992). Anatomicamente os bronquíolos terminais representam a 14ª e 15ª ordem numérica de divisão, perfazendo aproximadamente 32.778 bronquíolos, numa área transversal total de  $113\text{cm}^2$ . Já os bronquíolos respiratórios se constituem na 16ª, 17ª e 18ª ordem de geração, com cerca de 262.144 bronquíolos, e uma área transversal total de  $534\text{cm}^2$ . Têm epitélio cúbico, porém com alvéolos de permeio, dotando esta zona de função de troca gasosa. (COMROE, 1967). A B.O. pós transplante de M.O. é definida como uma entidade clínica que se caracteriza por obstrução progressiva das pequenas vias aéreas, de prognóstico pobre e que habitualmente está relacionada à doença do enxerto contra o hospedeiro - crônica.

A classificação sofre influência de diferentes perspectivas, sejam dadas pela visão do clínico ou do patologista. O primeiro ressalta os aspectos clínicos, radiológicos e funcionais, ao passo que o segundo acentua as características histopatológicas.

#### 1.4.4.5.3 Prevalência

A B.O. pós T.M.O. ocorre de 6 a 12 meses após o transplante, porém, já foi diagnosticada em fase bastante precoce (dia +41) bem como em fase mais tardia (+ 2 anos) (CHAN et al., 1987).

A sua identificação em autópsias relatadas pelo Centro de Oncologia JOHNS HOPKINS é de 2% entre todos os receptores de transplante alogênico e de 6% entre os pacientes com DECH na forma crônica (HOLLAND et al., 1988).

Defeitos ventilatórios obstrutivos são também comuns após 1 ano do TMO, de modo que após esta data 15% dos pacientes podem ter uma relação  $VEF_1/CVF$  menor que 70%. Decorridos 3 anos do transplante, o percentual desta anormalidade pode subir para 30% (HOLLAND et. al., 1988).

Com base nos estudos referidos, pode-se afirmar que 10% dos pacientes que receberam transplante alogênico e desenvolveram DECH crônica têm bronquiolite obliterante (CRAWFORD & MEYERS, 1991; ST. JOHN et al., 1990).

#### 1.4.4.5.4 Patogenia

Apesar das inúmeras pesquisas na tentativa de elucidar a gênese da agressão ao epitélio bronquiolar, a etiologia da bronquiolite obliterante após o T.M.O. permanece desconhecida. Fatores de origem biológica ou química foram considerados, porém, sem grande consistência. O estudo das anormalidades imunológicas tem-se constituído em grande atrativo para a explicação dos fenômenos patogênicos na B.O. Nela encontramos diminuição das imunoglobulinas séricas, especialmente IgG e diminuição da resposta aos testes cutâneos (HOLLAND et. al., 1988; PAZ et al., 1992).

A forte associação entre DECH crônica e B.O. sugere que um mecanismo imunológico esteja determinando a agressão ao epitélio brônquico. Desta forma, este epitélio seria o alvo das células T do doador, possivelmente ativadas em decorrência da DECH e/ou infecções de repetição do trato respiratório (WYATT et al., 1984; RALPH et al., 1984). Algumas evidências como a DECH experimental no modelo murino, indicam a participação da autoimunidade na patogênese desta doença (PARKMAN, 1986), e permitem especular que a expressão exarcebada de proteínas CPH (Complexo Principal de Histocompatibilidade) de classe II em células não linfóides (decorrente de estimulação antigênica tanto por agente infeccioso como não infeccioso) pode levar à ativação, proliferação e diferenciação de clones de células T CD4+ autorreativas.

Da mesma maneira, caminham os estudos da B.O. que ocorre após transplante de pulmão isolado ou pulmão coração, onde os achados clínicos e anátomo-patológicos suportam a idéia de que as alterações das vias aéreas são causadas por rejeição crônica de fundo imunológico (UYAMA et. al., 1992; LADOWSKI et. al., 1993).

Em transplantes de pulmão tem sido relatada também, a importância da correlação entre a presença e o grau de rejeição, o que permite predizer subseqüentes complicações obstrutivas. O trabalho de YOUSEM et. al. (1991) é o primeiro que relaciona alterações histológicas da injúria às vias aéreas, com rejeição aguda e o desenvolvimento posterior de B.O.

A idade do receptor, embora constitua fator associado a aumento do risco de DECH, não parece interferir no desenvolvimento da B.O. Entretanto, a administração pós-transplante de metotrexate para a profilaxia da DECH, está

associada com obstrução do fluxo aéreo. A sua ação seria a de induzir a expressão dos antígenos CPH de classe II, de forma semelhante à descrita para a penicilamina na artrite reumatóide.

#### 1.4.4.5.5 Patologia

A lesão anátomo-patológica que caracteriza a B.O. é a de obstrução dos bronquíolos por tecido de granulação, fibrose e cicatrização da parede luminal, comportando-se como verdadeiras rolhas e impedindo o fluxo aéreo.

Ocasionalmente, se acompanha de infiltrado intersticial de células mononucleares (KURZROCK et. al., 1984; CHAN et. al., 1987; EPLER et al., 1988).

Tais características permitem uma distinção de obstruções focais das vias aéreas, como ocorrem em áreas de pneumonia em resolução ou bronquiolite obliterante com pneumonia organizada (CLARK et. al., 1989).

A apresentação histopatológica da B.O. pós TMO é inespecífica, não se distinguindo daquelas vistas em pacientes com B.O. com infecção viral ou por *Mycoplasma pneumoniae*, ou ainda pela inalação de gases tóxicos e receptores de transplante coração-pulmão ou pulmão isolado (Lo CICERO et al., 1990).

No transplante pulmão-coração, ABERNATHY et. al. (1991) relata 7 casos do JOHNS HOPKINS HOSPITAL nos quais destaca 3, com sobrevida maior de 6 meses. Refere que a lesão histológica era pouco celular e intensamente obliterante por tecido cicatricial, à qual chamou de "bronquiolite obliterante pura". Descreve em contrapartida, que aqueles com B.O. mais precoce apresentam maior celularidade.

YOUSSEN et. al. (1990), relata também em transplante pulmonar, a presença aumentada de células dendríticas, sugerindo que as mesmas seriam responsáveis pela ativação local e sistêmica da rejeição, uma vez que em cultura constituem-se em ativos estimuladores da resposta linfocítica.

#### 1.4.4.5.6 Apresentação Clínica e Curso da Doença

As manifestações clínicas habituais da B.O. podem ser vistas na Tabela 6. Febre é incomum, ocorrendo apenas em 7% dos casos relatados por SCHWARER et. al. (1992), que refere a presença de estertores em 79% e sibilos em 76% de seus 29 pacientes com B.O. pós TMO.

**TABELA 6 - MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA BRONQUIOLITE OBSTRUTIVA PÓS-TRANSPLANTE**

- 
1. Início insidioso.
  2. Manifestações bronquíticas; tosse seca ou com quantidades mínimas de expectoração.
  3. Início da dispnéia alguns meses após os sintomas bronquíticos
  4. Dispnéia como manifestações relativamente tardia, refletindo doença extensa das vias respiratórias.
  5. Infecções recorrentes do trato respiratório inferior são freqüentes, porém não invariáveis.
  6. Evolução clínica semelhante à doença pulmonar obstrutiva crônica, com exceção da progressão rápida durante alguns meses, ao invés de anos.
  7. Ausculta tórax: inicialmente pode ser normal; crepitações finais inspiratórias ou "guinchos", sibilos ou roncocal ocasionalmente.
- 

Theodore, J; Starnes, V.A; Lewinston N.J. 1990

A gasometria arterial comumente revela hipoxemia moderada, com hipercapnia nos estágios mais avançados.

O RX de tórax costuma revelar hiperinsuflação pulmonar sendo porém, considerado normal em percentual elevado, como em 80% dos casos referidos por CLARK et. al. (1989).

A tomografia computadorizada de alta resolução pode revelar achados típicos de B.O., caracterizados por bronquiectasias, perfusão em mosaico (áreas



focais de diminuição de contorno pulmonar, associado à diminuição do calibre dos vasos) que representam a combinação de aprisionamento de ar e isquemia ou ainda aprisionamento aéreo isolado (CHAN, 1994; WEBB et al., 1996).

Para a identificação da B.O. é de extrema importância a degradação progressiva da função pulmonar. Pacientes transplantados, com provas funcionais prévias normais, que demonstram perdas progressivas de seu volume e de capacidade pulmonares, especialmente no volume expirado forçado no 1º segundo ( $VEF_1$ ), na capacidade vital forçada (CVF) ou na relação entre ambos, são fortes candidatos ao desenvolvimento da síndrome obstrutiva das pequenas vias aéreas.

O declínio funcional pode ser rápido (diminuição do  $VEF_1$  maior que 30% entre 2 testes) ou lento e progressivo, como descreve CLARK et. al. (1989).

Embora a medida do pico de fluxo em pacientes asmáticos se constitua em bom método de avaliação, o relato de SEIBOLD & WERITZ (1990) realizado em 60 pacientes demonstrou que tal medida revela apenas moderada sensibilidade, em relação ao  $VEF_1$  e capacidade vital para análise de B.O.

Assim, a anormalidade mais precoce para o desenvolvimento da B.O. pode ser queda nos volumes pulmonares (CVF e  $VEF_1$ ) os quais segundo relato de SCHWARER et. al. (1992) ocorreu em 97% de seus pacientes. Estes dados devem ser destacados como úteis no reconhecimento precoce da doença, seguido de rigorosa exclusão de agentes infecciosos.

Na Tabela 7 são enumeradas as principais alterações funcionais verificadas na B.O. pós transplante.

A maioria dos autores envolvidos na divulgação da B.O. como complicação de transplantes, mormente o de medula óssea, são concordes em afirmar que a

obstrução progressiva das vias aéreas ocorrida além dos 150 dias do transplante, associa-se à forma crônica da doença do enxerto contra hospedeiro.

**TABELA 7 - PRINCIPAIS ALTERAÇÕES DA FUNÇÃO PULMONAR ASSOCIADO À BRONQUIOLITE OBSTRUTIVA PÓS-TRANSPLANTE**

---

1.	Início com alterações funcionais que caracterizam obstrução das pequenas vias aéreas, tais como: Redução desproporcional no FEF <sub>25-75</sub> , em relação aos volumes. Concavidade do padrão de fluxo respiratório na curva de fluxo-volume durante a manobra de CVF.
2.	Progressão rápida da doença obstrutiva das vias respiratórias, com comprometimento das "vias respiratórias maiores" associado a reduções significativas no VEF <sub>1</sub> , VEF <sub>1</sub> /CVF% e CVF. Reduções correspondentes em todos os parâmetros de fluxo expiratório, com gravidade crescente.
3.	Anormalidade ventilatória restritiva variável, definida pela CPT (% do esperado), provavelmente relacionada a fatores da parede torácica, como consequência da cirurgia para transplante.
4.	Hipoxemia, com redução na PaO <sub>2</sub> e aumento na diferença (A-a)O <sub>2</sub> .
5.	Redução na PaCO <sub>2</sub> , indicando hiperventilação alveolar. Retenção de CO <sub>2</sub> é rara, a não ser no estágio terminal da doença.
6.	Evolução clínica semelhante à da doença pulmonar obstrutiva crônica, com exceção da progressão rápida durante alguns meses, ao invés de anos.

---

Theodore J; Starnes V.A; Lewinston.J. 1990

Do ponto de vista evolutivo, existem evidências de que as obstruções bronquiolares mais precoces têm pior prognóstico, quando comparados com aquelas de evolução mais crônica, com declínio gradual de seus parâmetros funcionais. A mortalidade é de 65% em portadores de B.O. acompanhados até 3 anos após o transplante (CRAWFORD & MEYERS, 1991).

O uso terapêutico de broncodilatadores, tanto xantinas como agonistas beta 2 têm-se revelado desanimador. O tratamento precoce com prednisona pode trazer resultado benéfico, e na sua falha recomenda-se o uso da azatioprina e ciclosporina. Parece em última análise, que o eficaz controle da DECH seria a melhor maneira de se evitar esta síndrome obstrutiva das vias aéreas menores.

## 2 OBJETIVOS

O acompanhamento das complicações pulmonares nos pacientes submetidos à T.M.O. no Hospital de Clínicas da UFPR, ensejou a observação de sete pacientes que desenvolveram doença obstrutiva das pequenas vias aéreas, todos portadores de DECH, comprovada clínica e anatomopatologicamente.

O objetivo do presente estudo é o de:

1. Descrever os pacientes acima referidos, enfatizando aspectos clínicos, funcionais e evolutivos, bem como, os anatomopatológicos disponíveis;
2. Correlacionar os achados de obstrução das pequenas vias aéreas e os de DECH;
3. Confrontar a casuística com a bibliografia existente.

### 3 CASUÍSTICA

De outubro de 1979 a dezembro de 1992 foram realizados no Hospital de Clínicas da UFPR 435 Transplantes de Medula Óssea. Dentre os pacientes com sobrevida maior que 100 dias, analisamos aqueles com sintomas e sinais de doença pulmonar obstrutiva de pequenas vias aéreas que apresentaram significativa alteração das provas funcionais respiratórias quando comparadas com as realizadas no período pré-transplante. No momento do diagnóstico da doença obstrutiva não havia evidências clínicas e radiológicas de infecção viral, bacteriana ou fúngica. Entendendo-se por alterações clínicas a presença de febre, sinusite, sinais estetoacústicos de comprometimento alveolar, além de culturas de escarro e secreções de vias aéreas superiores. Lavado broncoalveolar e biópsia transbrônquica não foram realizados como rotina nesta fase. Sete pacientes preencheram tais requisitos, e representam a casuística do presente estudo.

Na ocasião do diagnóstico não havia referência a exposição a gases irritantes, e nenhum dos pacientes tinha história de asma brônquica prévia ou tabagismo.

Na fase pré-transplante cada paciente foi submetido a RX de tórax em posição pósterio-anterior e perfil esquerdo; prova funcional respiratória avaliando a capacidade vital forçada, o volume forçado expirado no primeiro segundo, a relação entre estes, a ventilação máxima voluntária, o pico de fluxo expiratório e o fluxo expiratório forçado entre 25% e 75% da curva; gasometria arterial com sangue colhido em ar ambiente e testes sorológicos virais. Todos os transplantes foram do

tipo alogênico sendo doador um irmão(a) HLA e CML (cultura mista de linfócitos) compatíveis.

Quanto ao regime de condicionamento, seis dos sete pacientes receberam bussulfan e ciclofosfamida, e um ciclofosfamida e irradiação corporal (Tabela 08).

TABELA 08 - REGIME DE CONDICIONAMENTO

PACIENTE Nº2 PACIENTE Nº 3 PACIENTE Nº 4 PACIENTE Nº 5 PACIENTE Nº 6 PACIENTE Nº 7	BUSSULFAN + CICLOFOSFAMIDA
PACIENTE Nº 1	CICLOFOSFAMIDA + IRRADIAÇÃO CORPORAL

No período pós transplante os pacientes receberam antibioticoterapia preventiva, e culturas de rotina foram realizadas em orofaringe, urina e catéter de infusão venosa. Eventualmente realizou-se culturas de material colhido em sítios suspeitos ou através de lavado broncoalveolar, este realizado em uma oportunidade.

A imunoprofilaxia foi realizada através do uso de ciclosporina e prednisona (TUTSCHKA, 1987) em 5 casos, ao passo que os outros dois receberam além destes também metotrexate.

Os critérios usados para diagnóstico de doença do enxerto contra o hospedeiro incluíram manifestações clínicas, laboratoriais e histopatológicas, conforme descrição prévia - (SULLIVAN et. al., 1984; TUTSCHKA, 1987).

Os critérios de estadiamento usados, foram os descritos por VOGELSANG & WAGNER (1990), já referidos na parte introdutória deste trabalho (Tabela 2).

Todos os pacientes estudados apresentaram algum grau de DECH crônica, documentada clínica e histopatologicamente.

Os critérios usados para o diagnóstico de doença obstrutiva das pequenas vias aéreas foram representados por alterações clínicas, funcionais pulmonares e histopatológicas.

**Críticos clínicos:** Tosse, dispnéia progressiva, sinais físicos (sibilância, aumento do tempo expiratório).

**Funcionais pulmonares:** Aparecimento de síndrome obstrutiva espirométrica inexistente em exames prévios, queda da saturação de oxigênio ( $\text{SaO}_2$ ) e queda da pressão parcial de oxigênio ( $\text{PaO}_2$ ), concomitantes com o agravamento do quadro clínico.

Na fase pós TMO, a investigação realizada em todos os pacientes constou de teleradiografia de tórax, gasometria arterial e provas funcionais respiratórias. Para estas usou-se um aparelho OHIO 822 SPIROMETER AIRCO da OHIO Medical Products - USA - e o Peak Flow Meter Mini Wright da Clement Clarke International Ltd. - AIRMED - ENGLAND. A sua realização como habitualmente feita, constou da aferição dos volumes pulmonares obtidos por expiração forçada após inspiração profunda.

Os valores previstos, dos volumes e capacidades pulmonares usados para comparação com os valores obtidos, foram calculados a partir dos dados padronizados existentes na literatura, de acordo com o sexo, idade, peso, altura e superfície corporal de cada paciente.

**Histopatológicos:** Confirmados quando da caracterização de bronquiólite obliterante onde se observa obliteração do lúmen dos bronquíolos respiratórios e

terminais devido ao crescimento de massas de tecido de granulação edematoso contendo múltiplos fibroblastos (HACKMAN, 1984; CHAN et. al., 1987).

A análise histológica do tecido pulmonar obtido por biópsia ou necrópsia foi realizada através da coloração rotineira de hematoxilina e eosina. Em algumas situações, colorações especiais foram usadas.

## **CASO Nº 1**

L.R., masculino, 12 anos, portador de leucemia mielóide aguda (LMA), diagnosticada em março/1983, recebeu T.M.O. alogênico em 07.09.84 sendo doador seu irmão de 17 anos, tipo sanguíneo O positivo HLA e CML compatíveis.

O tempo decorrido entre o diagnóstico da doença básica e TMO foi de 18 meses, estando o paciente em 2ª remissão. O regime de condicionamento usado foi ciclofosfamida e irradiação corporal.

No dia +66 apareceram lesões hiperocrômicas em pele, que passaram a aspecto tigrado, com posterior aparecimento de placas esbranquiçadas em palato mole. No dia +75 a biópsia de pele mostrou DECH.

Não apresentou diarreia e as dosagens de transaminases, bilirrubinas e fosfatase alcalina foram normais. Prednisona foi utilizada.

No dia +131 iniciou com tosse e expectoração em quadros repetidos e a partir do dia +167 passou a ter dispnéia de esforço com piora progressiva.

Ao exame, apresentava roncos, estertores bolhosos e sibilos finos difusos.

O RX de tórax mostrou apenas hiperinsuflação.

A medida dos gases arteriais em ar ambiente revelou pH: 7.41, PaO<sub>2</sub>: 60,5 mmHg e a PCO<sub>2</sub>: 33,2 mmHg.

Nessa ocasião foram realizadas provas funcionais respiratórias cujos valores revelaram severa obstrução de vias aéreas (Tabela 09), caracterizando, portanto, clínica e funcionalmente a doença obstrutiva. O uso de broncodilatadores não mostrou modificações no teste funcional, bem como o seu uso terapêutico não trouxe bons resultados.

**TABELA 09 - CASO Nº 1 AVALIAÇÃO FUNCIONAL RESPIRATÓRIA**

	<b>PREVISTO</b>	<b>PRÉ-TMO</b>	<b>5 MESES PÓS-TMO</b>	<b>7 MESES PÓS-TMO</b>
CVF	3.70	3.51 (91%)	1.34 (36%)	1.10 (31%)
VEF <sub>1</sub>	3.35	3.34 (100%)	0.59 (18%)	0.41 (12%)
VEF <sub>1</sub> / CV	>72%	95%	44%	38%
PFE	430	427 (100%)	130 (30%)	120 (27%)
FEF 25-75	2.20	2.0 (90%)	0.20 (9%)	0.20 (9%)
VMV	100	100 (100%)	18 (18%)	12 (12%)

A piora da dispnéia foi progressiva e o uso de broncodilatadores e corticosteróides mostrou-se ineficaz. Em maio de 1985 foi internado para tratamento de infecção pulmonar. Com a melhora obtida programou-se a biópsia de pulmão a céu aberto, o que foi realizado no dia 28 do mesmo mês. O laudo foi de bronquiolite obliterante. Iniciou-se azatioprina e prednisona, mantendo-se os broncodilatadores que já vinha usando (aminofilina e salbutamol). Houve pouca ou nenhuma resposta clínica. Evoluiu para insuficiência respiratória que foi irreversível mesmo com ventilação mecânica, indo a óbito 11 meses após o transplante de medula óssea. A piora do quadro respiratório pode ter sido precipitada por infecção



associada, cuja etiologia não foi determinada, e só constatada no último mês que antecedeu o óbito.

**Histologia:** parênquima pulmonar conservado. Não há evidência de inclusões virais.

Bronquíolo com epitélio preservado, porém com espessamento de submucosa e fibrose, circundado por discreto infiltrado inflamatório monomorfonuclear. Concluindo-se existir bronquiolite moderada. Chama a atenção, espessamento e fibrose na submucosa bronquiolar.

## **CASO Nº 2**

J.S., feminina, 20 anos, portadora de leucemia mielóide crônica (LMC), em 3ª fase crônica com diagnóstico feito em abril de 1985, recebeu transplante alogênico em 25/04/88, sendo doador seu irmão de 11 anos, HLA e CML compatíveis.

Até a data do transplante havia recebido 14 transfusões sanguíneas, e sido tratada com bussulfan e leucoforese.

Foi condicionada com bussulfan e ciclofosfamida.

No dia +135 apresentou lesões cutâneas caracterizadas por pele seca, descamativa, eritrodérmica, hiperceratósica e atigrada. Evoluiu com icterícia e hepatomegalia.

Nunca apresentou sintomas relacionados ao trato digestivo. No dia +140 foi submetida à biópsia de pele cujo laudo foi de DECH crônico, grau II. Usou prednisona e talidomida, para controle.

Por volta do dia +610 passou a apresentar tosse e expectoração clara, dispnéia de esforço, acompanhados de chiho no peito. A frequência respiratória elevou-se, houve diminuição do murmúrio vesicular, com sibilos finos expiratórios à ausculta. O uso de broncodilatadores não foi eficaz para reverter o quadro.

As provas funcionais respiratórias realizadas, respectivamente em 18.04.88 (pré -transplante) e em 27.03.90 (pós TMO e instalada clinicamente a doença obstrutiva), mostraram flagrantes diferenças, revelando severa obstrução de vias aéreas (Tabela 10). A gasometria arterial com o paciente respirando ar ambiente revelou pH: 7.48, PaO<sub>2</sub> 52mmHg e PaCO<sub>2</sub>: 33,6 mmHg.

**TABELA 10 - CASO Nº 2 AVALIAÇÃO FUNCIONAL RESPIRATÓRIA**

	<b>PREVISTO</b>	<b>PRÉ-TMO</b>	<b>23 MESES PÓS-TMO</b>
<b>CVF</b>	3.65	3.08 (84%)	1.57 (49%)
<b>VEF<sub>1</sub></b>	2.96	2.86 (96%)	0.76 (28%)
<b>VEF<sub>1</sub>/ CV</b>	> 72%	92%	48%
<b>PFE</b>	455	450 (98%)	180 (41%)
<b>FEF 25-75</b>	3.6	4.20 (116%)	0.30 (9%)
<b>VMV</b>	88	85 (96%)	23 (28%)

O RX de tórax durante toda a evolução apresentou somente hiperinsuflação.

Os episódios broncoespásticos tornaram-se progressivamente mais severos; sem resposta aos broncodilatadores usados.

Em 13.04.90 foi internada por piora da dispnéia, tosse intensa e febre. Na evolução apresentou aumento de volume do pescoço e tórax, caracterizando enfisema subcutâneo, acompanhado de cianose.

O RX de tórax na ocasião, revelou pneumomediastino e enfisema subcutâneo. Teve melhora com antibióticos, recebendo alta.

Reinternou 1 semana depois, novamente com febre, tosse com expectoração amarela, evoluindo rapidamente para insuficiência respiratória indo a óbito, 26 meses após o transplante. A ocorrência de infecção bacteriana ou viral nesta fase foi considerada provável, sem no entanto ter sido confirmada a sua identificação.

Exame de necropsia não foi realizado.

### **CASO Nº 3**

R. F., 20 anos, masculino, encaminhado ao Hospital de Clínicas da UFPR, com diagnóstico de leucemia mielóide crônica, feito em outubro de 1987, cromossomo Filadélfia positivo, recebeu T.M.O. alogênico em 08.03.89, 17 meses após o diagnóstico, tendo sido doador sua irmã de 17 anos, HLA e CML compatíveis.

Foi condicionado com bussulfan e ciclofosfamida e sua sorologia para CMV era negativa.

Em abril de 1989 desenvolveu quadro agudo de DECH com comprovação anatomopatológica, o qual foi controlado.

Posteriormente, no dia +209 caracterizou-se clinicamente (diarréia, icterícia e lesões de pele) DECH crônica, cuja biópsia de pele revelou grau II.

No dia +222 iniciou dispnéia, tosse muitas vezes produtiva e chio no peito. Estertores úmidos de bases e sibilos foram ouvidos.

A comparação entre as provas funcionais respiratórias realizadas nesta ocasião e as prévias ao TMO revelaram obstrução significativa das vias aéreas, principalmente os de pequeno calibre (Tabela 11).

**TABELA 11 - CASO Nº 3 AVALIAÇÃO FUNCIONAL RESPIRATÓRIA**

	PREVISTO	PRÉ-TMO	8 MESES PÓS-TMO
<b>CVF</b>	6.0	6.28 (104%)	2.87 (48%)
<b>VEF<sub>1</sub></b>	4.8	4.95 (103%)	1.38 (29%)
<b>VEF<sub>1</sub>/ CV</b>	> 72%	78%	48%
<b>PFE</b>	604	640 (105%)	420 (69%)
<b>FEF 25-75</b>	5.0	4.40 (88%)	0.48 (10%)
<b>VMV</b>	156	149 (95%)	48 (29%)

Os vários Rx de tórax foram considerados normais. A gasometria arterial ao ar ambiente mostrou severa hipoxemia, com pH: 7.40, PaO<sub>2</sub>: 54,3mmHg e PCO<sub>2</sub> 34.0mmHg. Evoluiu com piora progressiva da dispnéia, sibilância e tosse com expectoração mucosa, de tom amarelado, sem característica de ser purulento. Sem resposta aos broncodilatadores e corticosteróides evoluiu para insuficiência respiratória e óbito 9 meses após o TMO.

A necrópsia não foi realizada.

#### **CASO Nº 4**

E.S., masculino, 19 anos, portador de leucemia mielóide crônica, cromossomo Filadélfia positivo, foi submetido a transplante alogênico em 09.10.89,

23 meses após o diagnóstico. Não havia recebido nenhuma transfusão sanguínea e foi doadora a irmã de 9 anos HLA e CML compatíveis.

O condicionamento foi feito com bussulfan e ciclofosfamida e a imunoprolifaxia foi realizada com ciclosporina e corticosteróide a partir do dia +7. A sorologia prévia para CMV foi negativa.

Em torno do dia +120 a sua cavidade oral mostrou-se de aspecto liquenóide com discreto velamento.

A biópsia de mucosa labial confirmou o diagnóstico de DECH crônica. No dia + 152 apresentou icterícia. Usou prednisona, ciclosporina e talidomida sendo controlado clinicamente, com boa evolução até o dia +344 quando iniciou tosse com expectoração de aspecto branco amarelado, além de sibilância e dispnéia de esforço. Ao exame constatou-se sibilos inspiratórios e expiratórios e aumento do tempo expiratório. A radiografia de tórax não apresentou alteração. Com a progressão da dispnéia e aparecimento da cianose, a gasometria revelou hipoxemia importante com  $\text{PaO}_2$  de 58,0 mmHg,  $\text{PaCO}_2$  de 27.8 mmHg e PH de 7.45.

Houve queda muito significativa do volume e da capacidade pulmonares às provas funcionais respiratórias, mostrando severa obstrução de vias aéreas, quando comparadas com as realizadas antes do T.M.O. (Tabela 12)

TABELA 12 - CASO Nº 4 AVALIAÇÃO FUNCIONAL RESPIRATÓRIA

	PREVISTO	PRÉ-TMO	12 MESES PÓS-TMO
CVF	5.20	3.74 (71%)	3.14 (58%)
VEF <sub>1</sub>	4.30	3.63 (84%)	1.89 (43%)
VEF <sub>1</sub> / CV	> 72%	97%	60%
PFE	572	530 (94%)	350 (61%)
FEF 25-75	4.8	5.0 (104%)	1.30 (27%)
VMV	129	109 (84%)	57 (43%)

Até esta fase não constatou-se sinais clínicos ou radiológicos de infecção associada. Teve sua doença controlada por vários meses. Na evolução houve piora progressiva do quadro respiratório e aparecimento de coriza, febre e taquipnéia, com Rx de tórax revelando condensação em base esquerda e infiltrado intersticial difuso bilateral. Entrou em insuficiência respiratória aguda, indo a óbito poucos dias após completar 2 anos do transplante de medula óssea. Nesta fase foram aventadas as possibilidades de infecção bacteriana, viral ou fúngica associada, especialmente pelas características radiológicas apresentadas.

**Histologia:** pneumonia severa intersticial e intra-alveolar, com hemorragia. Algumas áreas em fase de resolução. Muitos bronquíolos e alvéolos apresentam células gigantes multinucleadas. Usualmente o núcleo destas células contém massa redonda ou oval de material eosinofílico, contornada por halo estreito. Este material intranuclear é fortemente sugestivo de infecção viral, especialmente do tipo Herpes vírus (vírus *Herpes simplex* ou vírus *Varicela zoster*).

Bronquíolos com destruição parcial da parede com hiperplasia epitelial.

Pneumonia hemorrágica severa, associada a células gigantes multinucleadas, contendo material intranuclear, sugestivo de inclusões por herpes simplex. Destaca-se agressão à parede bronquiolar com hiperplasia.

## **CASO Nº 5**

A. G., 27 anos, masculino, com diagnóstico de mielodisplasia, em agosto de 1988 tendo recebido inúmeras transfusões e ácido fólico, foi submetido a TMO alogênico em 18.02.90, 18 meses após a data do diagnóstico da doença básica. Foi doador a irmã de 14 anos, HLA e CML compatíveis. À época do transplante tinha como antecedentes, história de epilepsia e diabete mellitus, porém ambas controladas.

Foi condicionado com bussulfan e ciclofosfamida e sua sorologia para o CMV foi negativa.

No dia +46 iniciou velamento difuso de mucosa oral, e icterícia, descrita como +/++++.

O quadro evoluiu com eritema malar, palmar e de tronco, sem piora da icterícia.

Uma biópsia de pele realizada no dia +92, revelou DECH crônica. Usou ciclosporina, prednisona e talidomida.

No dia +104 iniciou tosse seca, com acessos freqüentes que no dia +135, acompanhou-se de expectoração esbranquiçada e dispnéia. Esta, na seqüência tornou-se intensa, com cianose e tiragem. Sibilos finos difusos, seguidos de estertores úmidos de bases, foram registrados.

As radiografias de tórax não mostraram alterações e uma tomografia computadorizada de tórax revelou espessamento brônquico.

No 7º mês pós transplante, a  $\text{PaO}_2$  mantinha-se em torno de 40 mmHg com pH de 7.36 e  $\text{PaCO}_2$  de 48,0 mm Hg.

No 10º mês com a piora do processo obstrutivo a  $\text{PaO}_2$  era de 29 mmHg e a  $\text{PaCO}_2$  de 65,2 mmHg com pH 7.354.

As provas funcionais realizadas pré-transplante quando comparadas com as pós-transplantes revelaram significativa piora, especialmente no volume expirado forçado no 1º segundo (queda de 92% para 26% do previsto), caracterizando obstrução severa das vias aéreas (Tabela 13).

**TABELA 13 - CASO Nº 5 AVALIAÇÃO FUNCIONAL RESPIRATÓRIA**

	PREVISTO	PRÉ-TMO	7 MESES PÓS-TMO
<b>CVF</b>	<b>5.20</b>	<b>4.52</b> (84%)	<b>2.09</b> (39%)
<b>VEF<sub>1</sub></b>	<b>4.20</b>	<b>3.97</b> (92%)	<b>1.10</b> (26%)
<b>VEF<sub>1</sub>/ CV</b>	<b>&gt;72%</b>	<b>88%</b>	<b>52%</b>
<b>PFE</b>	<b>625</b>	<b>620</b> (98%)	<b>250</b> (39%)
<b>FEF 25-75</b>	<b>4.50</b>	<b>4.30</b> (93%)	<b>0.35</b> (7%)
<b>VMV</b>	<b>126</b>	<b>120</b> (92%)	<b>3.3</b> (26%)

Acompanhando a piora funcional, o paciente evoluiu progressivamente para insuficiência respiratória e óbito, pouco antes de completar 14 meses pós-transplante, aparentemente sem infecção associada.

Como dado adjuvante, ressalte-se que no dia +154 uma biópsia de medula óssea revelou severa hipocelularidade.



**Histologia:** broncopneumonia severa, com infiltrado inflamatório intersticial e intra-alveolar composto de macrófagos e linfócitos. Espalhado entre estes, existem células contendo núcleo hipercromático com membrana mal definida. Tal aparência sugere a possibilidade de infecção viral, talvez adenovirus.

Nos brônquios, nota-se infiltrado inflamatório de parede com hiperplasia. Em bronquíolos há destruição epitelial e infiltrado linfocitário, diferente da área pneumônica onde o exsudato é neutrofílico.

Impressão de broncopneumonia severa, associada com alterações citopáticas sugestivas de infecção por adenovirus.

## **CASO Nº 6**

J. B. C., masculino, 29 anos, com diagnóstico de leucemia mielóide crônica desde julho de 1987, recebeu transplante de medula óssea alogênico em 29.05.90, 34 meses após o diagnóstico de sua enfermidade. Foi doador sua irmã, HLA e CML compatíveis.

O regime terapêutico prévio foi feito com prednisona, vincristina e adriblastina. Não houve relato de outras enfermidades associadas.

O condicionamento foi realizado com bussulfan e ciclofosfamida, e a sorologia prévia para CMV, foi negativa. A imunoprofilaxia foi feita com prednisona e ciclosporina.

No dia +41 iniciou hipercromia e eritema palmar, concomitante a icterícia. Houve piora progressiva do quadro hepático, bem como das lesões de pele. Uma biópsia de pele realizada na ocasião, revelou DECH grau II e posteriormente uma

biópsia hepática mostrou DECH grau III. Neste período já fazia uso de ciclosporina, prednisona e talidomida, que controlaram o quadro.

Por volta do dia +141 o paciente passou a apresentar dispnéia e tosse com expectoração amarelada. Ao exame constatou-se diminuição da expansibilidade, roncos e sibilos com marcada dificuldade à expiração quando feita de modo forçado.

Nesta fase puramente obstrutiva o Rx de tórax não mostrou anormalidade. Na fase final constatou-se lesões pneumônicas bilaterais. A gasometria arterial em ar ambiente revelou pH 7.43, PaO<sub>2</sub>: 50,0 mmHg e PaCO<sub>2</sub>: 27,0,, mmHg.

A comparação das provas funcionais respiratórias, feitas pré e pós TMO revelaram importante modificação, uma vez que instalado o quadro respiratório, o teste revelou defeito ventilatório obstrutivo de grau severo, passando o volume máximo expirado no 1º segundo de 103% para 39%, quando comparado com o previsto (Tabela 14).

O paciente evoluiu muito mal, com aparecimento de candidíase oral, e piora progressiva da dispnéia, caminhando para insuficiência respiratória e uso de ventilação mecânica, sem sucesso.

O aparecimento de febre nesse período terminal, fez supor a presença concomitante de infecção cuja etiologia não pôde ser determinada.

O óbito ocorreu 10 meses após o transplante.

TABELA 14 - CASO Nº 6 AVALIAÇÃO FUNCIONAL RESPIRATÓRIA

	PREVISTO	PRÉ-TMO	6 MESES PÓS-TMO
CVF	5.04	5.17 (102%)	3.19 (64%)
VEF <sub>1</sub>	4.04	4.18 (103%)	1.54 (37%)
VEF <sub>1</sub> / CV	> 72%	80%	48%
PFE	625	600 (96%)	380 (58%)
FEF 25-75	4.50	4.50, (100%)	0.50 (9%)
VMV	141	146 (103%)	54 (38%)

**Histologia:** broncopneumonia aguda focal severa. Presença predominante de bastões curtos e evidência de hifas fúngicas compatíveis com *Aspergillus*. Sem evidência de inclusões virais. Bronquíolos de 2ª ordem mostram necrose de parede, exsudação neutrofílica que oclui parcialmente sua luz.

Impressão de tecido pulmonar com severa broncopneumonia, possivelmente secundária a aspiração, associada a fungo e bactéria.

## CASO Nº 7

W. R. G., masculino, 16 anos, recebeu diagnóstico de leucemia mielóide aguda, em 16.02.91, e após tratamento quimioterápico com Aracytin e mitoxantrona foi submetido a TMO em 24.01.92, 11 meses após o diagnóstico. Foi doador, seu irmão de 14 anos, HLA e CML compatíveis. Sorologia positiva para CMV.

O paciente foi condicionado com bussulfan e ciclofosfamida. Apresentava sorologia positiva para Chagas, com xenodiagnóstico negativo. Recebeu tratamento. A sua sorologia prévia para CMV foi também positiva.

O regime de imunoprevenção foi feito com metotrexato, ciclosporina e prednisona.

No dia +17 apresentou eritema palmo plantar, que regrediu espontaneamente. No dia +103 identificou-se áreas hipercrômicas descamativas em tronco, e cavidade oral com lesões esbranquiçadas, descritas como compatíveis com DECH crônica.

Não foi realizada biópsia de pele. As transaminases e bilirrubinas mantiveram-se sempre normais.

No dia +113 apresentou tosse com expectoração clara acompanhada de dispnéia já significativa desde o início. Ao exame, sibilos difusos; aumento do tempo expiratório e raros estertores bolhosos em bases, foram identificados.

A radiografia de tórax manteve-se sem alterações parenquimatosas, uma vez que o único achado repetidamente foi o de espessamento pleural, existente desde a primeira semana pós-transplante.

A gasometria arterial, colhida com o paciente respirando ar ambiente manteve pH em torno de 7.34, a  $\text{PaO}_2$ : 73,0 mmHg e a  $\text{PaCO}_2$ : 44,8 mmHg.

A avaliação funcional respiratória que fora normal na fase pré-transplante, sofreu progressiva deterioração com a evolução da doença, mostrando obstrução severa, 4 meses após o transplante, passando o volume expirado forçado no 1º segundo de 100% para 31% do previsto (Tabela 15).

TABELA 15 - CASO Nº 7 AVALIAÇÃO FUNCIONAL RESPIRATÓRIA

	PREVISTO	PRÉ-TMO	4 MESES PÓS TMO	7 MESES PÓS TMO
CVF	5.46	5.17 (94%)	2.42 (44%)	2.20 (40%)
VEF <sub>1</sub>	4.46	4.51 (100%)	1.43 (31%)	0.88 (19%)
VEF <sub>1</sub> / CV	> 72%	87%	59%	40%
PFE	538	590 (109%)	380 (67%)	320 (58%)
FEF 25-75	4.98	5.00 (100%)	0.40 (8%)	0.25 (5%)
VMV	157	158 (100%)	50 (31%)	31 (19%)

A evolução do quadro foi dramática em termos da dispnéia, que embora comprovadamente obstrutiva, não experimentou melhora com o uso de broncodilatadores e corticosteróides.

O paciente foi internado algumas vezes pela piora clínica, ocasião em que realizou-se lavado broncoalveolar, cujo material encaminhado à cultura mostrou crescimento de *Aspergillus*. O Rx de tórax na ocasião permaneceu inalterado, o que dificultou a valorização de possível infecção fúngica, embora esta tenha sido tratada. No dia 11.12.93 o paciente deu entrada no hospital com febre de 39°C, após otalgia, evoluindo para choque séptico e óbito 11 meses após o TMO.

Não foi realizada necrópsia.

## 4 RESULTADOS

### 4.1 Clínicos

Dos 435 pacientes submetidos a Transplante de Medula Óssea, no Hospital de Clínicas da UFPR, no período de outubro de 1979 a dezembro de 1992, 294 (67%) tiveram sobrevida maior do que 100 dias, e 127 (29%) desenvolveram doença do enxerto contra o hospedeiro na forma crônica.

Sete pacientes do total (1,6%) apresentaram características clínicas e funcionais inequívocas de doença das pequenas vias aéreas (DPVA) (Tabela 16), e representam uma ocorrência percentual de 5,5% dentre os 127 que desenvolveram DECH crônica.

**TABELA 16 -Nº ABSOLUTO DE PACIENTES TRANSPLANTADOS - RELAÇÃO ENTRE DOENÇA BÁSICA, SOBREVIDA E COMPLICAÇÕES**

DOENÇA BÁSICA	TOTAL	SOBREVIDA >100 DIAS	DECH CR.	DPVA
AAS	167	127	42	0
LMC	108	74	53	4
LMA	59	34	17	2
LLA	32	13	5	0
A. FANCONI	20	11	5	0
AUTÓLOGOS	21	18	0	0
SINGÊNICOS	4	3	0	0
OUTROS	24	14	5	1
<b>TOTAL</b>	<b>435</b>	<b>294</b>	<b>127</b>	<b>7</b>

STMO/HC-UFPR

Deste grupo, seis pacientes eram do sexo masculino e um, do sexo feminino. A idade variou entre 12 e 29 anos com mediana de 20,4 anos. Seis pacientes eram portadores de leucemia mielóide (4 crônica e 2 aguda) e um paciente apresentou mielodisplasia como doença básica (Tabela 17). Todos foram submetidos a transplante alogênico sendo doador um irmão HLA e CML compatíveis.

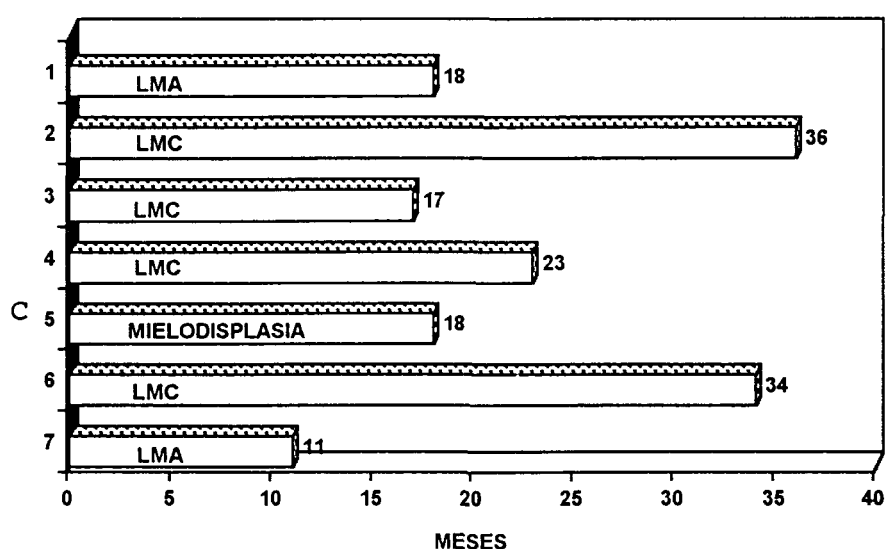
TABELA 17 - SUMÁRIO CLÍNICO - 7 PACIENTES

Pacien- te nº	S e x o	I d a d e	Doença Básica	Condição- namento	Imunopro- filaxia	DECH	Trata- mento DECH	Sintomas Respiratórios- Tempo pós TMO (dias)	Resposta ao uso de Broncodi- latadores	RX	Histologia	Evolução/ Tempo após início mani- festações respiratórias
1	M	12	LMA	CFA + IC	P + MTX	Pele	P	Tosse + Dispneia +167	NEG	H	Biópsia pulmonar, Bronquiolite Moderada	Óbito 7 meses
2	F	20	LMC	BU + CFA	P + CSA	Pele + Fígado	P + Tal	Tosse + Dispneia + Sibil. +610	NEG	H	N.R.	Óbito 6 meses
3	M	20	LMC	BU + CFA	P + CSA	Pele + Fígado + Intestino	P	Tosse + Dispneia + Sibil. +222	NEG	N	N.R.	Óbito 2 meses
4	M	19	LMC	BU + CFA	P + CSA	Pele + Fígado	P + Tal	Tosse + Dispneia + Sibil. +344	NEG	N	Necrópsia Pneumonia Hemorrágica severa. Lesão bronquiolar com hiperplasia	Óbito 13 meses
5	M	27	Mielodis- plasia	BU + CFA	P + CSA	Pele + Fígado	P + Tal	Tosse + Dispneia +135	NEG	N	Necrópsia Broncopneumonia severa. Infiltrado linfocitário em bronquíolo e ducto alveolar	Óbito 10 meses
6	M	29	LMC	BU + CFA	P + CSA	Pele + Fígado	P + Tal	Tosse + Dispneia +141	NEG	N	Broncopneumonia severa focal. Lesão bronquiolar com necrose	Óbito 5 meses
7	M	16	LMA	BU + CFA	P + CSA + MTX	Pele	P	Tosse + Dispneia +113	NEG	N	N.R.	Óbito 7 meses

**LMA:** Leucemia Mielóide Aguda; **LMC:** Leucemia Mielóide Crônica; **BU:** Bussulfan; **CFA:** Ciclofosfamida; **IC:** Irradiação Corporal; **P:** Prednisona; **CSA:** Ciclosporina A; **TAL:** Talidamida; **MTX:** Metotrexate; **H:** Hiperinsuflação; **N:** Normal na fase de Diagnóstico da D.P.V.A.; **N.R.:** Não realizada.

A figura 1 mostra a relação entre o tempo decorrido para estabelecimento do diagnóstico da doença básica e o transplante de medula óssea, cuja mediana é de 22 meses.

FIGURA 1 - TEMPO DECORRIDO ENTRE O DIAGNÓSTICO (D.BAS) E TMO



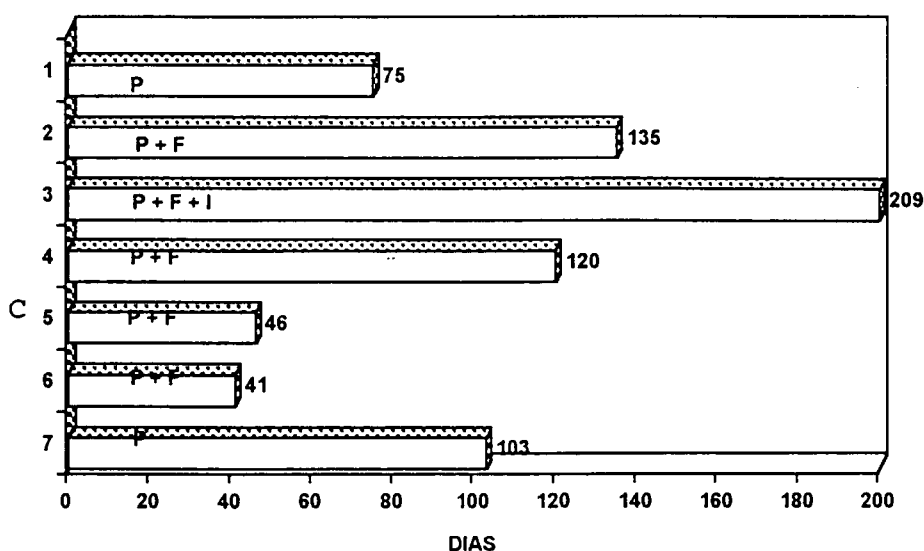
O regime de condicionamento foi feito predominantemente com bussulfan (Bu) e ciclofosfamida (CFA), a não ser no primeiro caso, como podemos ver na Tabela 17.

Todos os pacientes desenvolveram DECH crônica em órgãos alvo habituais, ou seja, pele, fígado e intestino, cursando com suas manifestações costumeiras. Em seis casos obteve-se a confirmação anatomopatológica (pele, em 4 casos e pele e fígado, em 2 casos) e em um caso o diagnóstico foi somente clínico (Tabela 17).

O tempo decorrido entre o TMO e a instalação da DECH cr., teve uma mediana de 125 dias, cuja distribuição pode ser vista na Figura 2.



FIGURA 2 - TEMPO DECORRIDO ENTRE O TMO E A DECH



P = pele; F = fígado; I = intestino

O regime imunoprolático foi realizado com prednisona (P) e ciclosporina A (CSA) em 6 pacientes, sendo que um destes recebeu também Methotrexate (MTX), enquanto o sétimo usou apenas prednisona + methotrexate (Tabela 17).

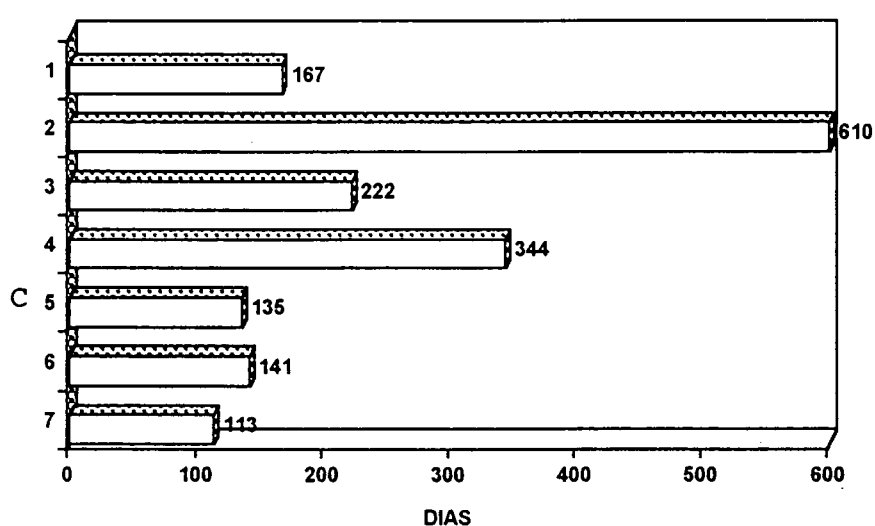
Na tentativa de controle terapêutico da doença do enxerto contra o hospedeiro crônica, cinco pacientes (2, 3, 4, 5, 6) receberam Prednisona e Talidomida (TAL) ao passo que os pacientes 1 e 7 só receberam Prednisona.

Do ponto de vista clínico, os sintomas predominantes foram de tosse seca e dispnéia ocorrendo em 100% dos pacientes. A sibilância foi referida por apenas 3, dos 7 pacientes.

O exame objetivo do tórax revelou sibilos finos na maioria dos casos, bem como aumento do tempo expiratório. Os sibilos apresentaram característica própria, ou seja, finos e muito curtos, diferentes dos sibilos que ocorrem na asma brônquica.

O tempo decorrido entre o TMO e a caracterização clínico-funcional da doença de pequenas vias aéreas variou de 113 a 610 dias, com mediana de 361 dias e pode ser visto na Figura 3. Na ocasião do diagnóstico não havia evidência clínica ou laboratorial de infecção associada.

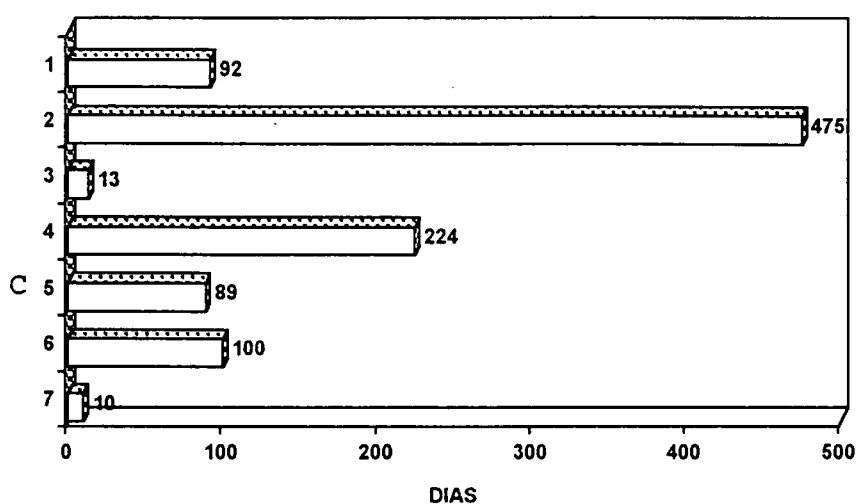
FIGURA 3 - TEMPO DECORRIDO ENTRE O TMO E A D.P.V.A.



O estudo radiológico do tórax por ocasião do diagnóstico do quadro obstrutivo mostrou-se normal em cinco casos, revelando hiperinsuflação em dois pacientes. Entre estes, registrou-se também espessamento brônquico visualizados em cortes de tomografia computadorizada (caso nº 5).

Em três oportunidades constatou-se condensações alveolares e infiltrados vistos ao Rx no período terminal, na vigência de infecção superajuntada. O intervalo entre o aparecimento da DECH e a DPVA teve uma variação ampla, de 10 dias a 475 dias, com mediana de 242 dias e pode ser visto na Figura 4. Chamou a atenção a rápida evolução dos casos 3 e 7 que contrastou com os demais casos.

FIGURA 4 - TEMPO DECORRIDO ENTRE A DECH E A D.P.V.A.



A evolução clínica de todos os pacientes foi inexoravelmente para insuficiência respiratória e óbito. O tempo decorrido entre o TMO e o óbito variou de 9 a 26 meses com mediana de 17,5 meses vistos na Figura 5. Ao passo que o tempo decorrido entre o início dos sintomas respiratórios e o óbito teve uma variação de 2 a 13 meses, com mediana de 7,5 meses Figura 6.

Em cinco dos sete pacientes, em fase final da doença, foi considerada a possibilidade de infecção associada, sem no entanto haver identificação do agente etiológico. O aparecimento neste período, de febre, modificação no padrão de ausculta, alteração radiológica (em 3 casos) e piora súbita do quadro, levaram-nos a esta suposição diagnóstica.

FIGURA 5 - TEMPO DECORRIDO ENTRE O TMO E O ÓBITO

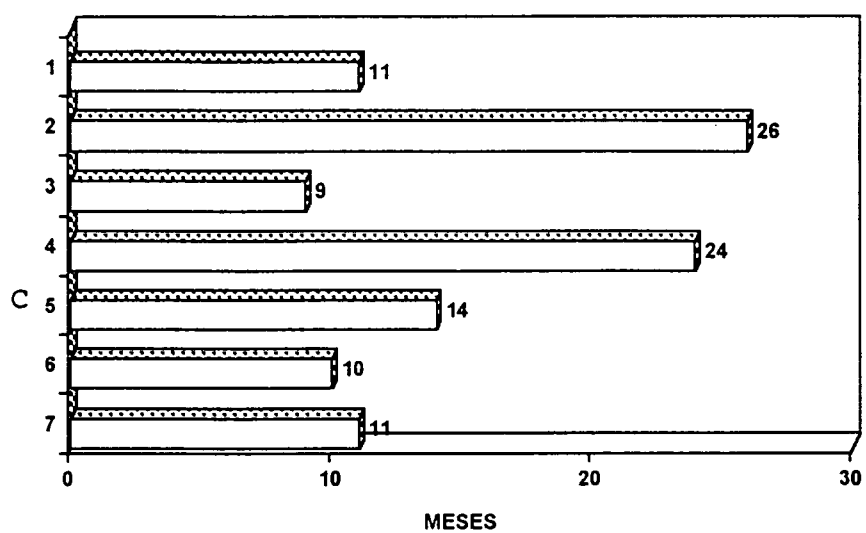
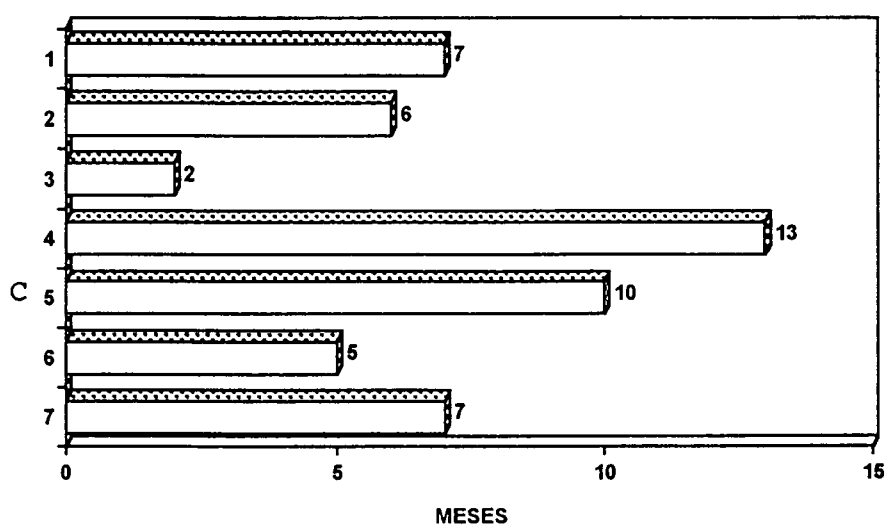


FIGURA 6 - TEMPO DECORRIDO ENTRE SINTOMAS RESPIRATÓRIOS E O ÓBITO



## 4.2 Funcional Pulmonar

Todos os sete pacientes tinham provas funcionais respiratórias normais no período pré-transplante.

Concomitantemente ao aparecimento dos sintomas e sinais que caracterizaram a obstrução brônquica, os pacientes passaram a sofrer deterioração progressiva da capacidade e do volume respiratórios. Tais alterações foram melhor documentadas a partir do 4º mês pós-transplante, e podem ser avaliadas nas Figuras 7, 8, 9 e 10.

Indubitavelmente a avaliação do volume expirado forçado no 1º segundo ( $VEF_1$ ) representou a alteração mais significativa das provas funcionais, mostrando a severidade da obstrução brônquica. Da mesma forma o fluxo expiratório forçado ( $FEF_{25-75\%}$ ) igualmente baixo quando comparado com os valores pré-transplante, demonstrou em todos os pacientes o grave comprometimento obstrutivo das pequenas vias aéreas.

FIGURA 7 - EVOLUÇÃO FUNCIONAL (CVF) - 7 CASOS

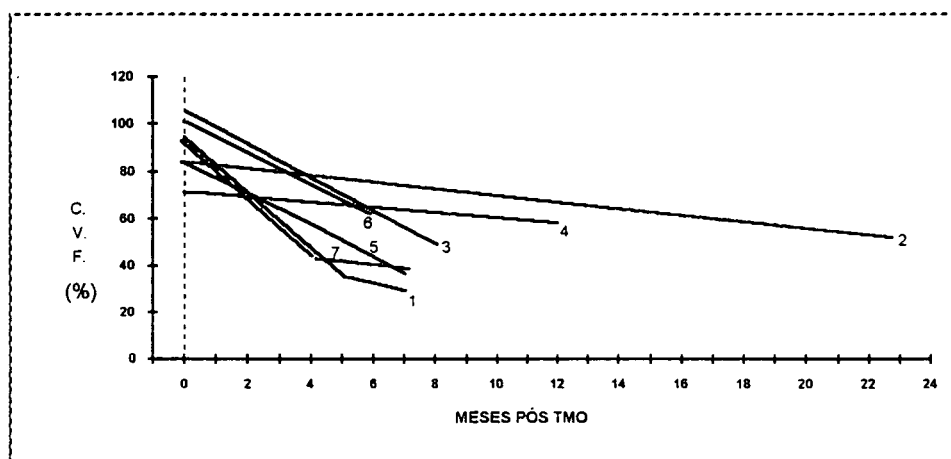


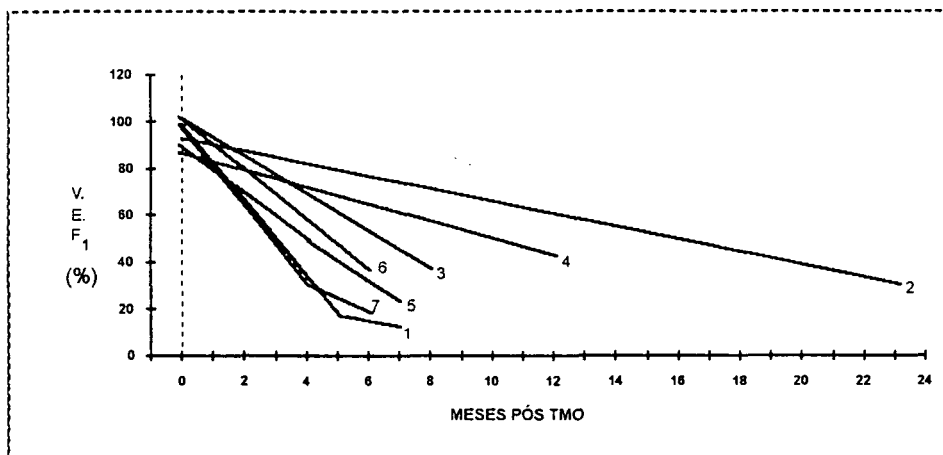
FIGURA 8 - EVOLUÇÃO FUNCIONAL (VEF<sub>1</sub>) - 7 CASOS

Fig 7-8 - Alterações da CVF e VEF<sub>1</sub> dos 7 pacientes em relação ao tempo. As linhas iniciam em valor basal obtidos na fase pré-transplante e revelam o declínio de seus valores após o TMO com a instalação da enfermidade obstrutiva bronquiolar.

Outro dado significativo, e que bem caracteriza a obstrução de vias aéreas é o de comparação da mediana da relação VEF<sub>1</sub>/CVF X 100 pré-transplante dos sete pacientes (87,5%) com a mediana da mesma relação pós-transplante no período do diagnóstico (54,5%), evidentemente bem abaixo do valor mínimo previsto de 72%.

Em inúmeras oportunidades observou-se que houve correlação entre a queda dos valores da gasometria arterial dos pacientes, e a piora do quadro clínico e funcional dos mesmos.

A hipoxemia foi constatada em todos os casos. Os valores da PaO<sub>2</sub> com o paciente respirando ar ambiente, na fase de confirmação do diagnóstico clínico funcional, teve o valor médio de 56,5 mm de Hg (48/73). A PaCO<sub>2</sub> teve uma tendência em manter-se normal ou baixa, nesta fase precoce, evoluindo para retenção de CO<sub>2</sub> nas fases mais tardias do processo obstrutivo.

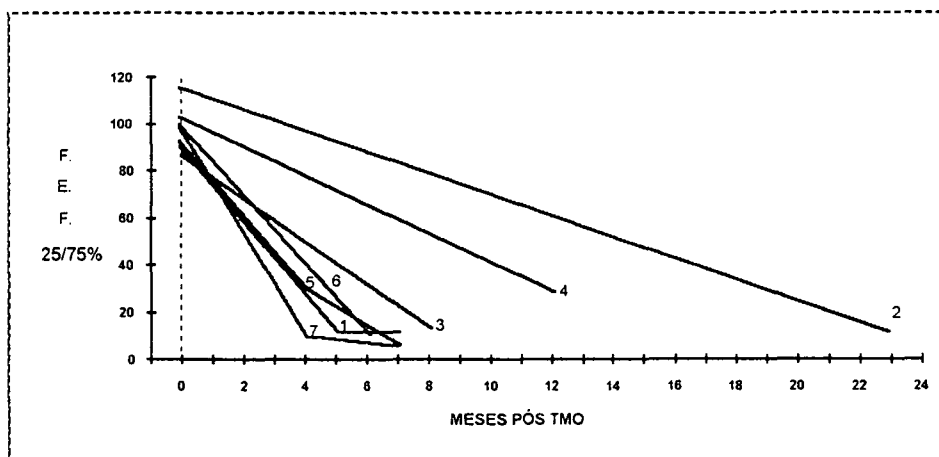
FIGURA 9 - EVOLUÇÃO FUNCIONAL (FEF<sub>25-75%</sub>) - 7 CASOS

FIGURA 10- EVOLUÇÃO FUNCIONAL (PFE) - 7 CASOS

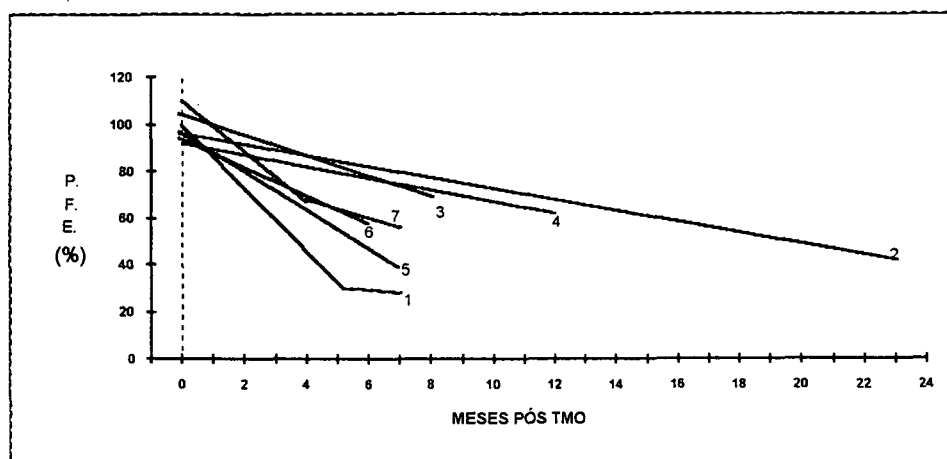


Fig 9-10 - Evolução gráfica dos valores do FEF<sub>25-75%</sub> e PFE dos 7 pacientes obtidos na fase pré-transplante (indicados em zero) e os valores obtidos meses após o TMO e o aparecimento da doença obstrutiva bronquiolar.

#### 4.3 Histológico

Quatro, dos sete casos foram submetidos a análise anátomo patológica. O caso 1 através de biópsia a céu aberto realizada em período ainda não crítico da doença pulmonar, e os casos 4, 5 e 6 em que se realizou necrópsia. Naquele, o parênquima mostrou-se conservado, evidenciando-se lesão bronquiolar compatível

com bronquiolite moderada com espessamento e fibrose, sem no entanto, confirmar-se o padrão de bronquiolite obliterante. Nos pacientes necropsiados notou-se quadro microscópico de pneumonia ou broncopneumonia em todos os três, com destaque para a presença de inclusões virais nos casos 4 e 5 sugerindo vírus do tipo herpes e adenovirus, respectivamente.

No caso 6 encontrou-se hifas com características morfológicas de *Aspergillus*.

Em todos os casos pode-se destacar agressão bronquiolar, traduzidos por necrose, hiperplasia e infiltrado linfocitário, embora em nenhum deles tenha-se evidenciado a clássica obstrução bronquiolar por rolhas de tecido de granulação e fibrose.



## 5 DISCUSSÃO

O presente trabalho descreve 7 (1,6%) de 435 pacientes submetidos a Transplante de Medula Óssea dos quais 294 tiveram sobrevida maior do que 100 dias.

Todos os sete desenvolveram quadro clínico de doença obstrutiva tardia de pequenas vias aéreas.

Entre as obstruções das vias aéreas pós TMO destaca-se a bronquiolite obliterante, descrita em inúmeras situações como de causa infecciosa ou de etiologia tóxica.

Os quadros de doença obstrutiva de pequenas vias aéreas associado a infecção costumam aparecer precocemente (CHAN et. al., 1987; CLARK et. al., 1989), ao passo que aqueles isentos de infecção, são de apresentação tardia (ROCA et. al., 1982).

O tempo de início dos sintomas dos pacientes aqui relatados variou de 113 a 610 dias, com mediana de 361 dias. Com os recursos existentes nas datas de sua caracterização clínica, a concomitância de infecção foi afastada, o que coloca a nossa população de estudo no grupo das manifestações tardias da doença, daí preferirmos a denominação doença obstrutiva de pequenas vias aéreas tardia.

Os sintomas predominantes, tosse e dispnéia, presentes em 100% dos nossos pacientes, se assemelham aos encontrados em outros trabalhos.

A tosse habitualmente precede a dispnéia e a queixa de chio no peito costuma ser menos comum (3/7). Entre os sinais estetoacústicos, grandes aumentos do tempo expiratório e sibilos finos e curtos são os achados habituais.

Estudos referem normalidade do Rx de tórax nas obstruções de pequenas vias aéreas pós TMO em até 80% das vezes, (CLARK et. al., 1989). A hiperinsuflação pulmonar é entre as anormalidades, a de frequência relativa maior entre os achados radiológicos. Em nosso grupo 71% deles foram considerados normais.

As alterações vistas aos Rx verificados no período final da doença, foram atribuídas a infecções superajuntadas, as quais possivelmente estavam associadas ao uso de drogas imunossupressoras.

Em todas as séries relatadas de doença de pequenas vias aéreas pós TMO, a mortalidade foi muito alta. Na série descrita por CHAN et. al. (1987), 73% dos pacientes haviam morrido na ocasião de seu relato.

Nossos pacientes foram todos a óbito, tendo sobrevivido em tempo mediano de 17,5 meses (9 a 26 meses) após o TMO (Tabela 17) e 7,5 meses (2 a 13 meses) após o início dos sintomas respiratórios (Figura 6).

Do ponto de vista etiopatogênico as obstruções de pequenas vias aéreas, em especial a bronquiolite obliterante, desde a descrição de Lange em 1901, tem sido relacionada a inúmeros agentes, onde se destacam: vírus (BECROFT, 1971), inalação de ácidos, amônia, artrite reumatóide, transplantes e outras infecções (EPLER et. al., 1979). Quanto aos transplantes, as síndromes obstrutivas crônicas do pulmão estão descritas tanto em relação ao TMO quanto ao transplante de coração-pulmão ou pulmão isolado (LADOWSKI et. al., 1993; YOUSSEN et. al., 1991).

Especificamente no que se refere ao TMO as obstruções bronquiolares têm sido relatadas associadas a inúmeras condições como: a doença básica e seu

tratamento, irradiação corporal total antes do transplante, o desenvolvimento de DECH, imunossupressão, vírus e outras infecções (CHAN et. al., 1987).

De todos estes fatores, chamados de risco, CLARK et. al. (1987), destaca o uso de methotrexate e a ocorrência de DECH cr. como fortemente significativos. Esta associação é referendada por praticamente todas as publicações sobre o assunto (CRAWFORD & MEYERS, 1991; HOLLAND et. al., 1988; SCHWARER et. al., 1992; CHAN et. al., 1987).

O grupo de pacientes por nós estudados, embora sem caracterização anatomopatológica típica de B.O., teve evolução clínica, radiológica e funcional de doença obstrutiva de pequenas vias aéreas, todas desenvolvidas após DECH cr.

Os relatos iniciais do grupo de Seattle, da incidência de DECH em pacientes transplantados referem uma variação de 25 a 40% (SULLIVAN, 1986).

Posteriormente, CLARK et. al. (1989) relatou que a prevalência de DECH cr. em seu estudo foi mais alta, chegando a 69%, cifra esta que aumenta muito o risco de desenvolvimento de doença obstrutiva de vias aéreas. Dos pacientes transplantados até dezembro/92 no HC UFPR, 29% desenvolveram DECH cr. (127/435), mostrando ser este valor muito próximo ao limite inferior de incidência, anteriormente citado, o que permite supor uma relação causal com o número relativamente baixo de doença obstrutiva de pequenas vias aéreas encontrado.

Até 1985 haviam sido publicados 25 casos de bronquiólite obliterante pós TMO. CHAN et. al. (1987) publicou mais 11 casos, referindo que, dos 36 casos, 100% desenvolveram DECH, apontando que esta seria a condição prévia ao aparecimento de doença de pequena via aérea.

SHWARER et. al. (1992), em seus 29 casos de B.O. relata concomitância de DECH em 76%. O pequeno grupo por nós relatado também mostrou 100% de ocorrência de DECH, confirmando a associação das duas entidades. Estes dados não excluem a possibilidade de que agentes infecciosos e/ou tóxicos possam representar um papel importante na etiologia isolada ou sinérgica da doença obstrutiva. No que tange ao uso de metotrexate, e o aparecimento de B O em TMO, a literatura é unânime em afirmar: a) a droga é importante fator de risco (CLARK et. al, 1987); b) o advento da ciclosporina permitiu um uso mais econômico do metotrexate, antes usado diariamente até o dia +100 e, atualmente, quando associado à ciclosporina ministrado apenas nos dias +1, +3, +6 e +11 pós TMO.

Em relação ao nosso grupo de pacientes, 05 deles (71%) não fizeram uso de metotrexate. Teoricamente teríamos redução no risco de B O , porém, a sua ausência em doses racionalizadas não seria justamente o que faltou para a imunoprofilaxia da DECH? O paciente do caso 1 recebeu o metotrexate e irradiação corporal total, provavelmente potencializando o risco para desenvolvimento da B O .

No que se refere à incidência global de B.O., entre transplantes alogênicos, PHILIT et. al. (1991) relatou 7 casos com uma incidência de 3,4% entre os pacientes transplantados, enquanto HOLLAND et. al. (1988), descreveu-a em 2%, subindo para 6% entre os pacientes que desenvolveram DECH cr. Em nossa casuística estes percentuais estão em 1,6% e 5,5%, respectivamente.

Anemia Aplástica Severa (AAS) e Leucemia Mielóide Crônica constituem-se nas doenças básicas em que mais freqüentemente se relatou DPVA, em todas as séries publicadas. Destacamos que o grupo do HC de Curitiba, é detentor de uma das maiores estatísticas de TMO em anemia aplástica severa, com 167 pacientes

transplantados (dez/92) que representam 38% do contingente global. Destes pacientes, 127 tiveram sobrevida maior que 100 dias, dos quais 33% desenvolveram DECH. Tal percentual era de 35% em 1991 nos sobreviventes de mais de 90 dias relatados por PASQUINI (1991).

Embora nossa casuística seja pequena, fazemos ressaltar a não ocorrência de nenhum caso de DPVA entre os portadores de A.A.S. em nosso grupo.

Por outro lado concordando com a literatura, entre os portadores de leucemia mielóide crônica transplantados no HC de Curitiba, 71% dos que tiveram sobrevida longa desenvolveram DECH, onde fomos encontrar 4 dos 7 casos descritos de DPVA.

Questiona-se então, se portadores de LMC que não receberam metotrexate como imunoprolático, teriam uma predisposição imunológica maior no desenvolvimento da DECH com manifestação pulmonar sob a forma de obstrução bronquiolar.

Desde o trabalho de ROCCA (1982), até os mais recentes, CLARK et. al. (1989) e SCHWARER et. al. (1992), a identificação mais significativa de doença de pequena via aérea tem sido baseada nas provas funcionais respiratórias, ou melhor ainda, na comparação entre os dados obtidos previamente ao TMO e os encontrados na vigência dos sintomas e sinais clínicos de obstrução bronquiolar. Da mesma forma, em nosso estudo, todos os pacientes apresentaram alterações funcionais respiratórias do tipo obstrutivo, diagnosticados como de grau severo. Nas figuras 7, 8, 9 e 10, pode-se verificar uma significativa diferença entre os valores dos volumes e capacidades obtidas nas fases pré e pós-transplante.

No momento da caracterização da doença obstrutiva, os pacientes não apresentaram alterações clínicas ou laboratoriais de infecção viral ou fúngica associada.

Até a data deste levantamento de dados, a rotina para a realização de Provas Funcionais Respiratórias só previa o exame pré-transplante. Desta forma, os exames funcionais realizados pós-transplante praticamente coincidem com a persistência dos sintomas, não nos permitindo observar a queda dos valores paulatinamente.

O fluxo expiratório forçado 25-75% ( $FEF_{25-75\%}$ ) representa a medida volumétrica entre 25-75% da capacidade vital forçada, através de sua curva. É um exame sensível para detecção de alteração das pequenas vias aéreas (TARANTINO, 1990).

Em nosso grupo chamam muito a atenção os dados referentes ao  $FEF_{25-75\%}$ , através dos quais verifica-se o enorme grau de obstrução das vias aéreas menores, da mesma forma como citado, na maioria dos trabalhos disponíveis (SCHWARER et. al., 1992; CLARK 1989).

A não existência de história prévia de asma entre os pacientes, por si só, não nos permite afastar esta entidade em definitivo. CHAN et. al., (1987), recomenda testar esta possibilidade, o que pode ser feito através da verificação de uma não resposta ao broncodilatador inalado durante a prova de função respiratória, tal como ocorreu com os sete pacientes por nós analisados, isto é, nenhum comportou-se como asmático.

No seguimento dos pacientes transplantados com longa sobrevida, muitos desenvolvem doença obstrutiva das vias aéreas. Em nosso grupo embora este

percentual seja pequeno, todos os pacientes estudados apresentaram obstrução severa, evoluindo para insuficiência respiratória, e óbito. Depreende-se daí a importância de se estabelecer uma rotina para a realização da prova funcional respiratória, permitindo um diagnóstico precoce do problema, especialmente nos portadores de DECH cr.

Todos os pacientes tornaram-se hipoxêmicos, constituindo-se a gasometria um meio prognóstico de grande importância.

Os pacientes mantiveram a  $\text{PaO}_2$  em níveis críticos durante longos períodos. Houve coincidência entre a sua piora clínica e insuficiência respiratória irreversível, com o aumento da  $\text{PaCO}_2$ .

Devido à alta prevalência de doença obstrutiva bronquiolar pós-transplante de pulmão-coração, muitos serviços instituíram uma rotina para detecção precoce do problema, através de lavado broncoalveolar (LBA) e biópsia transbrônquica (B.T.) (STARNES et. al., 1989).

No entanto, devido a natureza focal da bronquiolite e o pequeno tamanho do fragmento obtido, muitas vezes o material biopsiado se torna insuficiente para o diagnóstico histológico (CHAN et. al., 1987).

Os pacientes transplantados de medula óssea, suspeitos de doença obstrutiva de vias aéreas menores têm sido, mesmo assim, submetidos ao L.B.A. e B.T. também com o intuito de afastar infecções, especialmente virais. Deste modo, o diagnóstico da doença de pequenas vias aéreas pode ser embasado em sua apresentação clínica (tosse e dispnéia na ausência de alteração radiográfica) e funcional (defeito ventilatório obstrutivo das vias aéreas menores) na ausência de

infecção (CHAN et. al., 1987), forma pela qual sustentamos o diagnóstico dos sete casos aqui apresentados.

A evolução clínica parece seguir um curso inexorável, apesar dos recursos terapêuticos empregados. CLARK et. al., (1989), refere não ter verificado melhora com o emprego de azatioprina, a qual é referida como recurso terapêutico eficaz nos trabalhos de B.O. pós-transplante de coração-pulmão. Em nosso grupo, a tentativa de controle da DECH com o emprego de talidomida, parece não ter influenciado na evolução da doença obstrutiva bronquiolar.

A resposta ao uso de broncodilatadores foi insatisfatória, tanto nas provas funcionais quanto no emprego terapêutico propriamente dito.



## 6 CONCLUSÕES

1. Os casos descritos no presente trabalho representam 1,6% do total de pacientes transplantados e 5,5% entre os que apresentaram DECH crônica, muito semelhante aos valores citados na literatura.
2. Todos os pacientes com doença de pequenas vias aéreas pós transplante de medula óssea apresentavam DECH crônica.
3. O intervalo entre a data do TMO e o desenvolvimento da DPVA mostrou-se maior ( $M = 361$  dias) quando comparado a outras séries reportadas na literatura ( $M = 178$  dias).
4. A queda dos valores da CV ,  $VEF_1$  e  $FEF_{25-75\%}$  constituiu-se na anormalidade funcional mais precoce no diagnóstico da DPVA.
5. A evolução das alterações clínicas e funcionais permitiu a sustentação do diagnóstico de obstrução de pequenas vias aéreas em pacientes transplantados portadores de DECH crônica.
6. No momento do diagnóstico, 71% dos pacientes não mostraram alterações radiológicas pulmonares detectáveis ao Rx simples.
7. Todos os pacientes foram a óbito, variando a sobrevida de 9 a 26 meses, sendo insuficiência respiratória a causa de morte.
8. A terapêutica com broncodilatadores e esteróides não mostrou benefício aparente.

## 7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - ABERNATHY, E.C.; HRUBAN R.H.; BAUM GARTNER W.A.; REITZ, B.A.; HUTCHINS, G.M. The two forms of bronchiolitis obliterans in heart-lung transplant recipients. *Hum Pathol*, 22: 1102 - 1110, 1991
- 2 - APPELBAUN, F.R.; MEYERS, J.D.; FEFER, A.; et. al. Nonbacterial nonfungal pneumonia following marrow transplantation in 100 identical twins. *Transpl*
- 3 - APPLETON, A.C.; SVILAND, L. Current thoughts on the pathogenesis of graft versus host disease. *J.Clin. Pathol.* 46:785-789; 1993.
- 4 - BECROFF, D.M., Bronchiolitis obliterans, bronchiectasias and other sequelae of adenovirus type 21 infection in young children. *J. Clin. Pathol.*, 24:72-82, 1971.
- 5 - BILLINGHAM R.E. The biology of graft-vs-host reactions. *Harvey Lect* 62:21-1966-67.
- 6 - BORTIN, M.M. Allogeneic and syngeneic bone marrow transplant activity, worldwide: a report from the International Bone Marrow Transplant Registry (IBMTR) (abstract). *Blood* 72 (suppl 1):380 a 1988.
- 7 - BREUER, R.; LOSSOS, I.S.; BERKMANN, N. Pulmonary complications of bone marrow transplantation - *Respir Med* 87:571-579, 1993.
- 8 - BROCHSTEIN, J.A. Critical care issues in bone marrow transplantation. *Crit Care Clin*, 4:147-166, 1988.
- 9 - CHAN, C.K. Bone Marrow Transplantation-Bronchiolites Obliterans, in *Diseases of the Bronchioles*, 247-257. Ed. Gary R Epler - Raven Press Ltd New York, 1994
- 10- CHAN, C.; HYLAND, R.H.; HUTCHEON, M.A.; MINDEN, M.D.; ALEXANDER, M.A.; KOSSAKOWSKA, A.E.; URBANSKI, S.J.; FYLES, G.M.; FRASER, I.M.; CURTIS, J.E.; MESSNER, H.A. Small - Airways Disease in Recipients of Allogeneic Bone Marrow Transplants. (An analysis of 11 cases and a review of the literature). *Medicine*, 66:327-340, 1987.
- 11 - CHOPRA, R.; BLAIR, S.; STRANG, J.; CERVI, P.; PATTERSON, K.G.; GOLDSTONE, A.H. Liposomal Amphotericin B in the treatment of fungal infections in neutropenic patients. *J of Antimicrob Chemother*, 28:suppl. B, 93-104, 1991.
- 12 - CLARK, J.G. The Challenge of bone marrow transplantation. *Mayo Clin Proc.* 65: 111-114, 1990. [Editorial].

- 13 - CLARK, J.G.; SCHWARTZ D.A.; FLOURNOY, N.; SULLIVAN, K.M.; CRAWFORD, S.W.; THOMAS, E.D. Risk factors for Airflow obstruction in recipients of bone marrow transplants. *Ann Intern Med*, 107: 648-656, 1987.
- 14 - CLARK, J.G.; CRAWFORD, S.W.; MADTES, D.K.; SULLIVAN, K.M. Obstructive lung disease after allogeneic marrow transplantation. *Ann Intern Med*, 111:368-376, 1989.
- 15 - CLARK, J.G.; HANSEN, J.A.; HERTZ, M.I.; PARKMAN, R.; JENSEN, L.; PEAVY, H. Idiopathic pneumonia syndrome after bone marrow transplantation. *Am Rev Resp Dis*. 147: 1601-1606, 1993.
- 16 - COMROE; JULIUS, H. *Fisiologia de la Respiracion* Editorial Interamericana S.A. 1967. Mexico. Copyright under the international copyright union 1965 by Year Book Medical Publishers Inc.
- 17 - CORDONNIER, C.; BERNAUDIN, J.F.; BIERCING, P.; HUET, Y.; VERNANT, J.P. Pulmonary complications occurring after allogeneic bone marrow transplantation *Cancer*. 58: 1047-1054, 1986.
- 18 - CRAWFORD, S.W. Critical care and respiratory failure Chap. 37:513-524 in *Bone Marrow Transplantation*. Ed. by STEPHEN, J.FORMAN, KARL, G. BLUME, E. DONALL THOMAS. Blackwell Scientific Publications Boston - 1994.
- 19 - CRAWFORD, S.W.; BOWDEN, R.A.; HACKMAN, R.C.; CURT, A.G.; MEYERS, J.D.; CLARK, J.G. Rapid detection of cytomegalovirus pulmonary infection by bronchoalveolar lavage and centrifugation culture. *Ann Intern Med*. 108: 180-185, 1988.
- 20 - CRAWFORD, S.W.; HACKMAN, R.C. Clinical course of idiopathic pneumonia after bone marrow transplantation. *Am Rev Resp Dis*. 147: 1393-1400, 1993.
- 21 - CRAWFORD, S.W.; HACKMAN R.C.; CLARK, J.G. Biopsy diagnosis and clinical outcome of focal pulmonary lesions after marrow transplantation. *Transplantation* 48:266-27, 1989.
- 22 - CRAWFORD, S.W.; MEYERS, J.D. Respiratory diseases in bone marrow transplant patients in respiratory disease in the immunosuppressed host Ed. SHELHAMER, J.; PIZZO, P.A.; PARRILO, J.E.; MANSUR, H. J.B. Lippincott Company Philadelphia, 595-623, 1991.
- 23 - DENMAN, A.M. Graft versus host disease: new versions of old problems? *Brit Med J*, 290:658-660, march 2, 1985.
- 24 - DICKINSON, A.M.; SVILAND, L.; DUNN, J.; CAREY, P.; PROCTOR, S.J. Demonstration of direct involvement of cytokines in graft-versus-host reactions using an in vitro human skin explant model. *Bone Marrow Transplant* 7:209-216, 1991.

- 25 - DREW, W.L. Diagnosis of Cytomegalovirus Infection. *Rev Infect Dis.* 10 (suppl 3): s468-s476, 1988.
- 26 - ELFENBEIN, G.; KRISCHER, J.; RAND, K.; GRAHAM-POLE, J.; JANSEN, J.; WINTON, E.; HONG, R.; LAZARUS, H.; BABINGTON, R. Preliminary results of a multicenter trial to prevent death from cytomegalovirus pneumonia with intravenous immunoglobulin after allogeneic bone marrow transplantation. *Transplant Proc.* XIX: 138-143, 1987.
- 27 - EMANUEL, D.; CUNNINGHAM, I.; JULES-ELISEE, K.; BROCHSTEIN, J.A.; KERNAN, N.A.; LAVER, J.L. STOVER, D.; WHITE, D.A.; FELS, A.; POLSKY, B.; CASTRO MALASPINA, H.; O'REILLY, R.J. Cytomegalovirus pneumonia after B.M.T. successfully treated with the combination of ganciclovir and high-dose intravenous immune globulin. *Ann. Intern Med* 109:777-782, 1988.
- 28 - EPLER, G.R.; SNIDER, G.L.; GAENSCER, E.A.; FITZGERALD, M.X.; CARRINGTON, C.B.; Bronchiolitis and bronchitis in connective tissue disease. *Q J Med.* 46: 427-444, 1979.
- 29 - EPLER, G.R. Bronchiolitis obliterans and airways obstruction associated with graft-versus-host disease. *Clin Chest Med.* 9(4):551-556, 1988.
- 30 - ETTINGER, N.A.; TRULOCK, E.P. Pulmonary considerations of organ transplantation (Part 2) *Am Rev Resp Dis.* 144: 213-223, 1991.
- 31 - FERRARA, J.L.M.; JOACHIM DEEG, H. Graft-Versus-Host-Disease. *N Engl J Med.* 324(10):667-674, 1991.
- 32 - FONILLARD, L. MOUTHON, L.; LAPARTE, J.P.; ISNARD, F.; STACHOWIAK, J.; AOUDJHANE, M.; LUCET, J.C.; WOLF, M.; BRICOURT, F.; DONAY, L.; LOPES, M.; MARCHE, C.; NAJMAN, A.; GORIN, N.C. Severe respiratory syncytial virus pneumonia after autologous bone marrow transplantations: A report of three cases and review. *Bone Marrow Transplant.* 9:97-100, 1992.
- 33 - FORMAN, S.J.; SNYDER, D.S.; O'DONNELL, M.R.; NADEMANEE, A.P.; BLUME, K.G.; HORAK, D.A.; ZAIA, J.A.; KOVACS, A.; SCHMIDT, G.M. Ganciclovir immunoglobulin combination therapy for the treatment of human cytomegalovirus - associated interstitial pneumonia in bone marrow allograft recipients. *Transplantation*, 46:905-907. 1988.
- 34 - FRARE E SILVA, R.L. Pneumonite Intersticial por CMV pós transplante de medula óssea - Tema livre nº 2225 *Anais do XIV Congresso Nacional do Colégio Brasileiro de Hematologia e VI Simpósio Brasileiro de Transplante de Medula Óssea*, Curitiba - 1993.

- 35 - GONDO, H.; MINEMATSU, J.; HARADA, M.; AKASHI, K.; HAYASHI, S.; TANIGUCHI, S.; YAMASAKI, K.; SHIBUYA, T.; TAKAMATSU, Y.; TESHIMA, T.; ETO, T.; NAGAFUJI, K.; MIZUMO, S.; HOSODA, K.; MORI, R.; MINAMISHIMA, Y. NIHO, Y. Citomegalovirus antigenaemia for rapid diagnosis and monitoring of CMV - associated disease after bone marrow transplantation. *Br J Haematol.* 86:130-137, 1994.
- 36 - HACKMAN, R.C. Lower Respiratory Tract in Sale. GE Shulman H.M. (ed. 5). *The Pathology of Bone Marrow Transplantation*, chap 9, p. 156 New York, Masson Publishing USA, Inc., 1984.
- 37 - HACKMAN, R.C. MADTES, D.K.; PETERSEN, F.B.; CLARK, J.G. Pulmonary veno-occlusive disease following bone marrow transplantation. *Transplantation.* 47: 989-992, 1989.
- 38 - HERTZ, M.I.; ENGLUND, J.A.; SNOVER, D.; BITTERMAN, P.B.; McGLAVE, P. Respiratory syncytial virus-induced acute lung injury in adult patients with bone marrow transplants: A clinical approach and review of the literature. *Medicine:* 68(5) 269-280, 1989.
- 39 - HIEMENZ, J.W.; GREENE, J.N. Special considerations for the patient undergoing allogeneic or autologous bone marrow transplantation. *Hematol/Oncol Clini North Am.* 7: 961-1002, 1993.
- 40 - HOLLAND, H.K.; WINGARD, J.R.; BESCHORNER, W.E.; SARAL, R.; SANTOS, G.W. Bronchiolitis obliterans in bone marrow transplantation and its relationship to chronic graft-vs-host disease and low serum IgG. *Blood.* 72: 621-627, 1988.
- 41 - HUDSON, J.G.; LAWLER, M.; PAMPHILON, D.H. Ultraviolet irradiation for the prevention of graft-versus-host disease and graft rejection in bone marrow transplantation - *Bone Marrow Transpl.* 14:511-516, 194.
- 42 - JOHNSON, F.L.; STORES, D.C.; RUGTERO, M.; DALLA-POZZA, L.; CALLIHAN, T.R. Chronic obstructive airways disease after bone marrow transplantation. *J Pediatr.* 105: 370-376, 1984.
- 43 - KAUFMAN, J.; KOMOROWSKI, R. Bronchiolitis obliterans - A new clinical-pathologic complication of irradiation pneumonitis. *Chest.* 97: 1243-1244, 1990.
- 44 - KROWKA, M.J.; ROSENOW, E.C.; HOAGLAND, H.C. Pulmonary complications of bone marrow transplantation. *Chest.* 87: 237-245, 1985.
- 45 - KUGLER, J.W.; ARMITAGE, J.W.; HELMS, C.M. et. al. Nosocomial legionnaires disease: occurrence in recipients of bone marrow transplants. *Am. J. Med.* 74: 281-8, 1983.

- 46 - KURZROCK, R.; ZANDER, A.; KANOJIA, M.; VELLEKOOP, L.; SPITZER, G.; JAGANNATH, S.; SCHELL, S.; PETERS, L.; DICKE, K. Obstructive lung disease after allogeneic bone marrow transplantation. *Transplantation*. 37: 156-160, 1984.
- 47 - KURZROCK, R.; ZANDER, A.; VELLEKOOP, L.; KANOJIA, M.; LUNA, M.; DICKE, K.; Mycobacterial pulmonary infections after allogeneic bone marrow transplantation. *Am J Med*. 77: 25-40, 1984.
- 48 - LADOWSKI, J.S.; HAYHURST, E.; SCHEERINGA, R.H.; JONES, S.M.; SCHTZLEIN, M.H. Obliterative bronchiolitis following single lung transplantation (Diagnosis by spirometry and transbronchial biopsy). *Transplantation*. 55: 306-309, 1993.
- 49 - LJUNGMAN, P.; DE BOCK, R.; CORDONIER, C.; EINSELE, H.; ENGELHARD, D.; GRUNDY, J.; LOCASCIULLI, A.; REUSSER, P.; RIBAUD, P. Practices for cytomegalovirus diagnosis, prophylaxis and treatment in allogeneic bone marrow transplant recipients: a report from the working party for infectious disease of the E.B.M.T. *Bone Marrow Transplant*. 12:399-403, 1993.
- 50 - LoCICERO, J.; ROBINSON, P.G.; FISHER, M. Chronic Rejection in single-lung transplantation manifested by obliterative bronchiolitis. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 99:1059-1062, 1990.
- 51 - McDONALD, G.B.; SHARMA, P.; MATTHEWS, D.E.; SHULMAN, H.M.; THOMAS, E.D. Venocclusive disease of the liver after bone marrow transplantation. Diagnosis, incidence, and predisposing factors. *Hepatology*. 4: 116, 1984.
- 52 - McGLAVE, P.; BARTSCH, G.; AWASETTI, C.; ASH, R.; BEATTY, P.; GAJEWSKI, J.; KERNAN, N. Unrelated donor marrow transplantation therapy for chronic myelogenous leukemia: initial experience of the national marrow donor program. *Blood*. 81: 543-550, 1993.
- 53 - MEYERS, J.D. Infection in bone marrow transplant recipients. *Am. J. Med.* 81 (suppl 1A);27-38, 1986.
- 54 - MEYERS, J.D.; FLOURNOY, N.; THOMAS, E.D. Risk factors for cytomegalovirus infection after human marrow transplantation. *J. Infect Dis.* 153: 478-488, 1986.
- 55 - MILBURN, H.J.; GRANT PRENTICE, H.; DU BOIS, R.M. Role of bronchoalveolar lavage in the evaluation of interstitial pneumonitis in recipients of bone marrow transplants. *Thorax*, 42:766-772, 1987.
- 56 - MILLER, W.; FLYNN, P.; McCULLOUGH, J.; BALFOUR, H.H.; GOLDMAN, A.; HAAKE, R.; McGLAVE, P.; RAMSAY, N.; KERSEY, J. Cytomegalovirus infection after Bone Marrow Transplantation: An Association with Acute Graft-vs-Host disease. *Blood*. 67:1162-1167, 1986.

- 57 - MILLS, W.; CHOPRA, R.; LINCH, D.C. GOLDSTONE, A.H.; Liposomal Amphotericin B in the treatment of fungal infections in neutropenic patients: a single-centre experience of 133 episodes in 116 patients. *Br J Haematol.* 86:754-760, 1994.
- 58 - NAVARI, R.M.; SULLIVAN, K.M.; SPRINGMEYER, S.C.; SIEGEL, M.S.; MEYERS, J.D.; BUCKNER, C.D.; SANDERS, J.E.; STEWART, P.S.; CLIFT, R.A.; FEFER, A.; STORB, R.; THOMAS, E.D. Mycobacterial infections in marrow transplant patients. *Transplantation.* 36: 509-513, 1983.
- 59 - OSTROW, D.; BUSKARD, N.; HILL, R.S.; VICKARS L.; CHURG, A. Bronchiolitis obliterans complicating bone marrow transplantation. *Chest*, 87(6):828-830, 1985.
- 60 - PAGANI, J.J.; KANGARLOO, H. Chest radiography in pediatric allogeneic bone marrow transplantation. *Cancer.* 46: 1741-1745, 1980.
- 61 - PARKMAN, R. Clonal analysis of murine graft-v-host disease. I. Phenotypic and functional analysis of T lymphocytes clones. *J. Immunol.* 136: 3543-3548, 1986.
- 62 - PASQUINI, R. Transplante de Medula Óssea na Anemia Aplástica Severa. Estudo de 108 Pacientes. Curitiba. Tese para concurso de Professor Titular do Depto. Clin. Médica do S.C.S. da UFPR, 1991.
- 63 - PAZ, H.L.I.; CRILLEY, P.; PATCHEFISKY, A.; SCHIFFMAN, R.L.; BRODSKY, I. Bronchiolitis obliterans after autologous bone marrow transplantation. *Chest*, 101:775-778, 1992.
- 64 - PHILIT, F.; WIESENDANGER, T.; GUYOTAT, D.; TRONCY, J.; FIERE, D.; CORDIER, J.F. Bronchiolite oblitérante avec trouble ventilatoire obstructif severe apre allografte de moelle ossense. Etude de 7 cas. *Rev. Mal. Respir.* 8: 567-73, 1991.
- 65 - RALPH, D.D.; SPRINGMEYER, S.C.; SULLIVAN, K.M.; HACKMAN, R.C.; STORB, R.; THOMAS, E.D. Rapidly progressive air-flow obstruction in marrow transplant recipients. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 129:641-644, 1984.
- 66 - RAMSEY, P.G.; FIFE, K.H.; HACKMAN, R.C.; MEYERS, J.D.; COREY, L. Herpes simplex virus pneumonia. *Ann Intern Med.* 97: 813-820, 1982.
- 67 - ROBBINS, R.A.; LINDER, J.; STAHL, M.G.; THOMPSON III, A.B.; HAIRE, W.; KESSINGER, A.; ARMITAGE, J.O.; ARNESON, M.; WOODS, G.; WANGHAN, W.P.; RENNARD, S.I. Diffuse alveolar hemorrhage in autologous bone marrow transplant recipients. *Am J Med.* 87: 511-518, 1989.

- 68 - ROCA, J.; GRANEWA, A.; RODRIGUEZ-ROISON, R.; ALVAREZ, P.; AGUSTI-VIDAL, A.; ROZMAN, C. Fatal airway disease in an adult with chronic graft-vs-host disease. *Thorax*. 37: 77-78, 1982.
- 69 - RONCORONI, A.J.; CORRADO, C.; BESUSCHIO, S.; PAULOSKY, S.; NARVAIZ, M. Bronchiolitis obliterans possibly associated with amphotericin. *Br J Infect Dis*. 161: 589-590, 1990.
- 70 - SANTOS, G.W. History of bone marrow transplantation. *Clin. Hematol*. 12: 611-639, 1983.
- 71 - SAUGIER-VEBER, P.; DEVERGIE, A.; SULAHIAN, A.; RIBAUD, P.; TRAORE, F.; BORDEAN-ESPEROU, H.; GLUCKMAN, E.; DERONIN, F. Epidemiology and diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in bone marrow transplant patients: results of a 5 year retrospective study. *Bone Marrow Transplant*. 12:121-124, 1993.
- 72 - SCHWARER, A.P.; HUGHES, J.M.B.; TROTMAN-DICKENSOW, B.; KRAUSZ, T.; GOLDMAN, J. A Chronic pulmonary syndrome associated with graft-versus-host disease after allogeneic marrow transplantation. *Transplantation*. 54: 1002- 1008, 1992.
- 73 - SCOTT, J.P.; HIGENBOTTAM, T.W.; SHARPLES, L.; CLELLAND, C.A.; SMYTH, R.L.; STEWART, S.; WALLWORK, J. Risk factors for obliterative bronchiolitis in heart-lung transplant recipients. *Transplantation*, 51:813-817, 1991.
- 74 - SEIBOLD, H.; WERITZ, D. Relation zwischen dem peak flow und spirometrischen werten bei patienten reach knochen markstranplantation. *Pneumologie*. 44: 439-440, 1990.
- 75 - SHIELDS, A.F.; HACKMAN, R.C.; FIFE, K.H.; COREY, L.; MEYERS, J.D. Adenovirus infections in patients undergoing bone marrow transplantation. *N Engl J Med*. 312: 529-533, 1985.
- 76 - SLOANE, J.P.; DEPLEDGE, M.H.; POWLES, R.L.; MORGENSTERN, G.R.; TRICKEY, B.S.; DADY, P.J. Histopathology of the lung after bone marrow transplantation. *J Clin Pathol*. 36: 546-554, 1983.
- 77 - SLOANE, J.P. Graft-versus-host disease a histological perspective. *Blood Reviews* 4:196-203, 1990.
- 78 - SMITH, D.W.; FRANKEL, L.; MATHERS, L.H.; TANG, A.T.S.; ARIAGNO, R.L.; PROBER, C.G. A controlled trial of aerosolized Ribavirin in infants receiving mechanical ventilation for severe respiratory syncytial virus infection. *N Engl J Med*. 325:24-29, 1991.



- 79 - ST. JOHN, R.C.; GADEK, J.E.; TUTSCHKA, P.J.; KAPOOR, N.; DORINSKY, P.M. Analysis of airflow obstruction by bronchoalveolar lavage following bone marrow transplantation. *Chest*, 98:600-607, 1990.
- 80 - STARNES, V.A.; THEODORE, J.; OYER, P.E.; BILLINGHAM, M.E.; SIBLEY, R.K.; BERRY, G.; SHUMWAY, N.E.; STINSON, E.B. Evaluation of heart-lung transplant recipients with prospective, serial transbronchial biopsies and pulmonary function studies. *J Thoracic Cardiovasc Surg.* 98:683-690, 1989.
- 81 - SULLIVAN, K.M. Acute and chronic graft-versus-host disease in man. *Int. J. Cell Cloning*, 4 (suppl 1): 42-93, 1986.
- 82 - SULLIVAN, K.M. Current status of bone marrow transplantation. *Transplant Proc.* 21 (suppl. 1): 41-50, 1989.
- 83 - SULLIVAN, K.M. In *Bone Marrow Transplantation*. Ed. Richard E. Champlin - ch. 5. Kluwer Academic Publishers - pg. 79 a 98, 1990.
- 84 - SULLIVAN, K.M. Graft Versus Host Disease - cap. 26, pag 339-362, in *Bone Marrow Transplantation*. Ed. by STEPHEN J. FORMAN, KARL G. BLUME, E. DONNALL THOMAS. Blacknell Scientific Publications - Boston, 339-362, 1994.
- 85 - SULLIVAN, K.M.; DEEG, H.J.; SANDERS, J.C.; SHULMAN, H.M.; WITHERSPOON, R.P.; DONEY, K.; APPELBAUN, F.R.; SCHUBERT, M.M.; STEWART, P.; SPRINGMEYER, P.; McDONALD, G.B.; STORB, R.; THOMAS, E.D. Late complications after marrow transplantation. *Semin Hematol.* 21:53-63, 1984.
- 86 - SULLIVAN, K.M.; WITHERSPONN, R.P.; STORB, R. Alternating-day-cyclosporine and prednisone for treatment of high risk chronic graft-vs-host disease. *Blood.* 72: 555-561, 1988.
- 87 - TARANTINO, A.B. *Doenças Pulmonares*. Guanabara Koogan. 3ª Ed. pag. 106, 1990.
- 88 - THEODORE, J.; STARNES, V.A.; LEWISTON, N.J.; Obliterative bronchiolitis. *Clin. Chest. Med* - Jun, 11(2):309-321, 1990.
- 89 - THOMAS, E.D.; BUCKNER, C.D.; STORB, R. et. al. Aplastic anaemia treated by marrow transplantation. *Lancet*, Feb, 5: 284-289, 1972.
- 90 - TUTSCHKA, P.J. Complications of bone marrow transplantation. *American J Med Scince.* 294:86-90, 1987.
- 91 - TUTSCHKA, P.J. Mechanisms of chronic GVHD in Progress in *Bone Marrow Transplantation*. Ed. ROBERT P. GALE and RICHARD CHAMPLIN. Alan R. Liss, inc. New York: 457-472, 1987.

- 92 - UYAMA, T.; WINTER, J.B.; GROEN, G.; WILDEVUUR, C.R.H.; MONDEN, Y.; PROP, J. Late airway changes caused by chronic rejection in rat lung allografts. *Transplantation*. 54: 809-812, 1992.
- 93 - VOGELSANG, G.B.; FARMER, E.R.; HESS, A.D. Thalidomide for the treatment of chronic graft versus host disease. *N Engl J Med*. 326: 1055-1058, 1992.
- 94 - VOGELSANG, G.B.; HESS, A.D.; SANTOS, G.W. Acute graft-versus-host disease: clinical characteristics in the cyclosporine era. *Medicine*. 67: 163-174, 1988.
- 95 - VOGELSANG, G.B.; WAGNER, J.E. Graft-versus-host disease. *Hematol/Oncol Clin North Am*. 4: 625-639, 1990.
- 96 - WAGNER, J.E.; VOGELSANG, G.B.; BESCHORNER, W.E. Pathogenesis and pathology of graft-vs-host disease. *State of the Art/Oncology. Am J Pediatr Hemat/Oncol*. 11(2):196-212, 1989.
- 97 - WEBB, W.R.; MÜLEER, N.C.; NAIDICH, D.P. In *High Resolution C.T. of the Lung*. LIPPINCOTT - HAVEND PHILADELPHIA, 2nd Ed. Ch. 7:258-263, 1996.
- 98 - WEINER, R.S.; BORTIN, M.M.; GALE, R.P. et.al. Interstitial pneumonitis after bone marrow transplantation. *Ann Intern Med*. 104: 168-75, 1986.
- 99 - WHYMBEY, E.; ELTING, L.S.; COUCH, R.B.; LO, W.; WILLIAMS, L.; CHAMPLIN, R.E.; BODEY, G.P. Influenza A virus infections among hospitalized adult bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant*. 13:437-440, 1994.
- 100- WINGARD, J.R.; MELLITS, E.D.; SOSTRIN, M.B.; CHEN, D.Y.; BURNS, W.H.; SANTOS, G.W.; VRIESENDORP, H.M.; BESCHORNER, W.E.; SARAL, R. Interstitial pneumonitis after allogeneic bone marrow transplantation. *Medicine*. 67: 175-186, 1988.
- 101- WINGARD, J.R.; SOSTRIN, M.B.; VRIESENDORP, H.M. Interstitial pneumonitis following autologous bone marrow transplantation. *Transplantation*. 46: 61-5, 1988.
- 102 - WINSTON, D.J.; GALE, R.P.; MEYER, D.U.; YOUNG, C.S. Infections complications of human bone marrow transplantation. *Medicine*. 58: 1-31, 1979.
- 103 - WRIGHT, J.L.; GAGLE, P.; CHURG, A.; COLBY, T.V.; MYERS, J. Disease of the small airways. *State of the art. Am Rev Respir Dis*. 146:240-262, 1992.

- 104 - WYATT, S.E.; NUNN, P.; HOWS, J.M.L YIN J.L.; HAYES, M.C.; CATOVSKY, D.; GORDON-SMITH, E.C.; HUGHES, J.M.B.; GOLDMAN, J.M.; GALTON, D.A.G. Airways obstruction associated with graft versus host disease after bone marrow transplantation. *Thorax*, 39:887-894, 1984.
- 105 - YOUSSEN, S.A.; DAUBER, J.A.; KEENAN, R.; PARADIS, I.L.; ZEEVI, A.; GRIFFITH, B.P. Does histologic acute rejection in lung allografts predict the development of bronchiolitis obliterans? *Transplantation*. 52: 306-309, 1991.
- 106 - YOUSSEN, S.A.; RAY, L.; PARADIS, I.L.; DAUBER, J.A.; GRIFFITH, B.P. Potential role of dendritic cells in bronchiolitis obliterans in heart-lung transplantation. *Ann. Thorac. Surg.* 49: 424-428, 1990.
- 107 - ZAIA, J.A. Prevention and treatment of cytomegalovirus pneumonia in transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 17(suppl. 2):S392-S399, 1993.